FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année : 1970 N 29

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'état)

LA SEROLOGIE DE LA SYPHILIS DE WASSERMANN A NOS JOURS

par

Daniel BOURLIER

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE CAEN

né le 15 Février 1943 à CONCHES (27)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 NOV. 1970

PRESIDENT : M. le Doyen PORIN

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LE TALAER	Toxicologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MARCY	Pharmacodynamie
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROBBA	Pharmacie chimique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine géénrale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542701_0002

PROFESSEURS AGREGES

MM.	BRION	Psychiâtrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GAUBERTI	Médecine Préventive, Santé Publique, Hygiène
	GEORGES	Zoologie
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	KOCH	Matière médicale
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	PAYS	Chimie analytique
	PIN	Biochimie médicale
	POILPRE	Psychiâtrie
	ROQUES	Chimie organique
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	VENEZIA	Pédiâtrie

A mes parents

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A ma femme

En témoignage de mon amour.

A mes frères

A mes amis

A Monsieur le Professeur Jacques PORIN

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Caen,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DESCHAMPS

Dermatologiste des Hopitaux
Professeur agrégé de Dermatologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Caen,

Qui nous a reçu avec bienveillance et nous a inspiré le sujet de cette thèse au cours de l'année passée dans son service.

Qu'il nous permette de lui exprimer notre très vive reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a dispensé, et notre profond attachement.

A Monsieur le Professeur Claude MOREL

Professeur Agrégé de Microbiologie à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Caen,

Qui nous a prodigué ses conseils éclairés tout au long de la rédaction de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour son aide et sa sympathique bienveillance.

A Monsieur le Professeur GUIHARD

Professeur Agrégé de Médecine Générale à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Caen,

Qu'il soit remercié ici de l'enseignement qu'il nous a dispensé au cours de l'année d'externat passée en pédiatrie, et de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger notre travail.

A Monsieur le Docteur MARTERET

Attaché de consultation, Ancien assistant,
Ancien Chef de clinique de Dermatologie

A Monsieur le Docteur FREYMUTH François

Assistant de Microbiologie

Qui nous ont aidé tout au long de ce travail en nous prodiguant leurs précieux conseils.

Qu'ils soient ici remerciés.

LA SEROLOGIE DE LA SYPHILIS

DE WASSERMANN A NOS JOURS

- I N T R O D U C T I O N -

Etant donné l'importance actuelle de la recrudescence de la syphilis, cette maladie reste d'actualité ; et au sein de cette affection, la sérologie garde une place prépondérante, puisque, plus de la moitié des cas de syphilis sont décelés par les examens sérologiques systématiques, et que, dans les dispensaires, plus de 90 % des syphilitiques sont suivis sur des critères essentiellement sérologiques.

Maladie aux multiples aspects, intéressant tant les cliniciens généralistes et spécialistes, que les bactériologistes, les sérologistes et les anatomopathologistes, la syphilis est une des affections auxquelles ont été consacrés le plus grand nombre de travaux scientifiques. Tenter de résumer en quelques pages ceux qui concernent la sérologie, semble une gageure ; aussi, nous contenterons-nous après un bref rappel historique et anecdotique, de voir :

I/ Dans un premier chapitre, quelles ont été les grandes lignes de l'évolution des réactions sérologiques de la syphilis, depuis la mise en évidence de Treponema pallidum par SCHAUDINN et HOFFMANN, et l'utilisation par WASSERMANN de la réaction de BORDET, pour le séro-diagnostic de la syphilis. L'étude des principales techniques sera scindée en deux grandes parties :

- La première traitera des réactions à antigènes non

tréponémiques, regroupant les réactions d'hémolyse et de floculation.
Ces techniques, dont le nombre est considérable, utilisent toutes le même antigène : le cardiolipide. C'est l'utilisation de cet antigène ubiquitaire qui a plongé la sérologie dans l'empirisme pendant toute la première moitié du XXème siècle. Bien que donnant des résultats faussement positifs, assez fréquents, ces réactions furent les seules utilisées pendant toute cette période.

- La deuxième partie de ce chapitre traitera des réactions à antigènes tréponémiques, regroupant les techniques nouvelles et explorant d'autres systèmes antigènes-anticorps (anticorps anti-protéines, anticorps immobilisants de NELSON, anticorps de l'immunofluorescence...) Ces réactions de plus en plus sensibles et spécifiques, sont aussi plus délicates sur le plan technique. Ainsi le test de NELSON, test de référence type présentant le plus haut degré de spécificité, représente aussi le summum des difficultés techniques.

Tout au long de cette étude, nous examinerons quels sont les avantages et les inconvénients de chaque méthode, et nous nous efforcerons de mettre en évidence les progrès réalisés, tant dans le domaine de la sensibilité, que dans celui de la spécificité.

II/ Le deuxième chapitre comprendra l'analyse des réactions les plus utilisées actuellement et les renseignements pratiques fournis par les résultats qualitatifs et quantitatifs de ces réactions, tant :

- en matière de diagnostic, où la sérologie apporte

généralement des renseignements décisifs, qu' :

- en matière de pronostic, où les résultats doivent être interprétés avec beaucoup plus de prudence. Nous étudierons le problème des rechutes, des réinfections, et celui non entièrement résolu de la persistance d'une séroposivité posant la question de la libération d'anticorps après disparition de l'antigène provocateur ou de la persistance de tréponèmes pâles dans l'organisme.

Tel est l'objet de ce travail essentiellement livresque, qui n'est pas celui d'un technicien de laboratoire, mais celui d'un clinicien essayant de tirer le meilleur parti possible de la sérologie syphilitique.

RAPPEL HISTORIQUE ET ANECDOTIQUE DE LA SYPHILIS

Si l'histoire de la sérologie syphilitique ne compte qu'une cinquantaine d'années, celle de la syphilis a environ un demi-millénaire. En effet, à la fin du XVème siècle, un mal nouveau fit son apparition, qui par la violence, la soudaineté, la généralisation de l'épidémie qu'il déclencha terrifia l'Europe, et par ses conséquences représente une date importante dans l'histoire humaine = "La grande Vérole" venait de prendre place dans la pathologie Européenne. D'où venait-elle ? Etait-ce une recrudescence d'une maladie qui existait déjà dans l'ancien monde depuis l'antiquité ? ou s'agissait-il d'une maladie importée du nouveau monde ?
Les avis diffèrent, mais on tend généralement à admettre que cette "peste nouvelle" fut apportée d'Amérique par les marins de Christophe COLOMB.

Quant à sa très lointaine origine, des bruits erronés ont courus sur l'origine possible de la syphilis à partir d'une maladie des lamas du PEROU, le Huantti. Les bergers Péruviens privés de jolies filles sur les pâturages auraient contracté ce huantti en s'accouplant avec des lamas femelles et l'auraient donné à leurs épouses, lesquelles l'auraient communiqué aux Espagnols. Les lamas mâles en effet ont l'organe incurvé, forme qui rend difficile l'accouplement et nécessite l'aide manuelle du berger. Aussi une loi des Empereurs Incas obligeait-elle l'épouse du berger à se trouver près de lui à l'époque où les femelles entrent en châleur afin de lui éviter toute tentative de bestialité ! (SOUBIRAN)

Si la véracité de tels propos est pour le moins

douteuse, il n'en reste pas moins vrai que tombant sur un sol vierge, ce mal inconnu transporté d'Amérique en Europe, manifesta une virulence particulière, et très rapidement se répandit en Espagne, au Portugal, puis en Italie, en France et dès la fin du XVème siècle terrorisa tout l'occident. Des plus humbles aux plus élevés, tous les hommes étaient égaux devant la vérole : empereurs, rois, papes, cardinaux, ducs et princes, évêques, chanoines n'en étaient pas exempts.
Les termes pour désigner cette maladie sont innombrables ; à Séville le principal port d'embarquement pour l'Amérique on la connaissait sous le nom de "maladie indienne". Quand les armées de Charles VIII l'apportèrent en Italie on la nomma "mal français" ; bref, chacun s'efforçait d'y donner le nom du voisin. C'est FRASCATOR, illustre médecin, qui dans son poème latin "Syphilis sive morbus Gallicus" publié à Vérone en 1530, semble responsable de son nom de baptême, emprunté à un personnage d'Ovide = Siphylus. Jusqu'à FOURNIER et RICORD, on l'a appelé de noms familiers (vérole, mal napolitain) ou par des périphrases pudiques "résultat ordinaire d'un contact impur", "maladie des vrais hommes" pour FRANCOIS 1er.

Pour combattre ce mal nouveau, il fallait d'abord en connaître son mode de transmission. Très rapidement apparut la notion d'un virus transmissible avec une période de latence nécessaire à l'éclosion du mal. Mais ce virus, de quelle façon se transmettait-il ? On a pensé tout d'abord que la contagion pouvait se faire de loin, par le milieu ambiant, par l'haleine d'une personne infectée... Noël du FAIL cite le cas d'un clerc de notaire contaminé pour avoir uriné tout de suite après son supérieur qui était malade...

Selon PARE les draps, les vêtements, les rasoirs ayant appartenus aux vérolés interviennent souvent dans la contagion. Cependant, rapidement se dégagea le fait que celle-ci était essentiellement vénérienne : FERNEL déclare que "le virus du mal vénérien ne se prend pas par la respiration, mais par la mauvaise humeur se fixant sur une partie de la peau dénudée" et précise que "le mal se contracte principalement par l'acte vénérien..." LIEBAULT, après avoir accusé "le coït excessif quand il y a des secrétions purulentes" ajoute qu'il s'agit "du coït avec une personne infectée".

Cependant, la syphilis peut aussi se contracter sans l'aide de Vénus, les exemples ne manquent pas dans la littérature :

- En dehors du baiser amoureux, le baiser le plus innocent sur la joue pour peu qu'il soit appuyé, peut être dangereux dès qu'il trouve une petite porte d'entrée : écorchure etc...

On rapporte ainsi l'histoire navrante d'une jeune fiancée contaminée le jour de son mariage par un invité à la noce, lequel selon la coutume l'avait embrassée sur la joue après la cérémonie...

Cette contamination par voie buccale peut encore s'exercer en d'autres circonstances : il fut un temps où la circoncision rituelle amenait certains rabbins à sucer la surface de section pour arrêter la petite hémorragie et l'on a pu observer à la suite, des chancres du gland.

- Citons pour mémoire, les contaminations innocentes, des nourrissons atteints de syphilis congénitale, celles des candidats malchanceux à la vaccination antivariolique selon la méthode de bras à bras, de cet acrobate contaminé par une femme présentant des plaques muqueuses qu'il portait

à califourchon sur sa nuque.
Signalons aussi les chancres que l'on a pu voir apparaître après les tatouages, les indigènes tatoueurs portant souvent les aiguilles à leur bouche... etc.

- De très nombreuses contagions indirectes ont été signalées par les verres à boire, les instruments de toilette, en particulier les éponges, les brosses à dents, les serviettes servant à essuyer les régions génitales. On a pu en voir des exemples = une femme de chambre malade ayant profité de l'absence de Madame dînant en ville, pour se servir de son cabinet de toilette avant d'aller retrouver son galant, Madame se retrouva "malade". Quelle admirable excuse pour expliquer une syphilis de Madame due sans doute, à des causes plus naturelles !...

Devant l'extraordinaire extension de cette maladie nommée "grosse vérole", très vite, dès 1496, des mesures furent prises par le Parlement en présence de l'Evêque de Paris : les malheureux vérolés étrangers à Paris devaient quitter la ville dans les 24 heures et les autres étaient astreints à demeurer à St Germain des Prés, dans des lieux donnés, pour y être soignés sous peine de prison et de châtiments corporels. "Soignés" est un bien grand mot, car devant ce mal inconnu, résistant aux remèdes de l'époque (saignée, clystère, thériaque...) les médecins se déclarèrent impuissants. Les malades ne trouvaient alors de recours que dans le jeûne, les aumônes et les prières. Cependant, les donneurs de consultations ne manquaient pas. Même les philosophes et les poètes s'en mêlèrent.

C'est en poète aussi que FRASCATOR, l'illustre médecin de Vérone invite à l'abstinence : "Il faut haïr

la belle de Vénus et redouter la contagion, pour les tendres jeunes filles".

Guillaume RONDELET, dans son traité de Vérole conseille de ne pas trop s'attarder durant les jeux amoureux : "Ceux qui, précise-t-il, besognent vitement, sans baiser et la tête tournée ne prennent pas le mal si tost".

Quant à ALMENAR, il préconise avant le coït, de se frotter les parties honteuses avec une chemise ou quelqu'autre lingerie propre et après, de se laver les mêmes parties avec de l'eau chaude ou du vin blanc. (Certains préfèrent le vinaigre).

Gabriel FALLOPE, qui fut avec FRASCATOR un des meilleurs spécialistes de la vérole a publié dans son livre "Du mal Français" un procédé préservatif : il est utile de mettre en place sur le gland et le prépuce un fourreau d'étoffe fine, coupé à la mesure du gland, et trempé au préalable dans une savante décoction d'herbes aromatiques ; cette mise en place se complète par l'introduction d'un petit tortillon de toile dans le canal de l'urêtre.

RANCHIN doutant de l'efficacité de ce fourreau italien exprimait : "Mieux vaut que l'on ne séjourne pas trop longtemps avec une femme gastée et que l'on soit diligent à laver et à sécher le membre, car si l'on s'y endort longuement, il n'y a pas de remède. Enfin le membre doit être raide et non pas mol et lasche, parce que, autrement il boit l'infection comme une éponge et tout devient inutile".

Après ces moyens préventifs, voyons quels moyens "curatifs" étaient proposés à ces malheureux vérolés. Comme nous l'avons vu, les remèdes de l'époque se montrèrent inefficaces contre ce mal nouveau. Ce sont les charlatans

qui eurent l'idée d'essayer contre la vérole une ancienne panacée des maladies de la peau : le vif argent (ou mercure). Les premiers thérapeutes actifs, de la vérole furent donc, non des médecins, mais d'intrépides empiriques.

. Le vif argent, employé sans précaution donna au début d'irréparables catastrophes. Comme le rapporte RABELAIS : "Les dents des malades leur tressaillaient dans la bouche, comme font les marchettes d'un clavier d'orgue..." C'est alors que les médecins se ressaisirent et tentèrent d'apporter un peu de science dans cet empirisme aveugle. Un traitement méthodique fut mis au point :

1er temps essentiel et systématique : une saignée et une purgation ou un petit clystère pour ouvrir les voies. Ensuite dans un 2ème temps le vif argent pouvait être administré de différentes façons :

- En fumigation : le malade nu et à jeun est placé dans un lit clos à rideaux. Seule la bouche s'ouvre à l'air libre. Une pincée de cinabre (sulfure de mercure) mêlée à de l'encens est jetée sur un réchaud se trouvant à ses pieds. Des vapeurs s'élèvent et se déposent sur le corps ruisselant de sueurs.

- En friction : le vif argent mélangé à un excipient (beurre ou axonge) est appliqué en friction sur tout le corps par les spécialistes de l'époque, les "graisseurs de vérole".

- En emplâtre, préconisé par Jean de VICO, ayant l'avantage de permettre au malade de vaquer à ses occupations.

. Le Gaïac ou Saint-Bois. "Décharnés, baveux, recuits, desséchés, à force de sudation et de salivation", tant de vérolés ont perdu leurs machelières, leur robustesse et même leur vie, que les médecins jettèrennt rapidement le discrédit sur le mercure en faveur du gaïac ou

Saint-Bois. Aussi, après "les graisseurs de vérole", ce furent les marchands de gaïac qui firent fortune. Il s'agissait d'un bois rapporté du nouveau monde par GONZALES, le trésorier de l'île Hispaniola, qui l'avait utilisé pour sa propre maladie.

A partir de 1515, Ulrich de HUTTEN, FERNEL et FRASCATOR se firent les propagandistes fervents de cette racine administrée en décoction. Quand FRANCOIS 1er fut "gasté de vérole" il envoya un vaisseau aux îles, avec mission de lui rapporter une provision de bois guérisseur.

Si cette médication exotique et sudorifique ne présentait pas les inconvénients du mercure, les 40 jours de jeûne, de purgation et d'absorption de gaïac que comprenait la cure complète, avaient de quoi abattre les constitutions les plus robustes, et l'on comprend que certains en avaient assez au bout de 10 à 20 jours de cure.

Si la vérole résistait au vif argent et au gaïac, il ne restait plus qu'une ressource : la prière. En la matière, Saint JOB semblait être incontestablement le meilleur intercesseur.

Depuis, la connaissance des maladies vénériennes et leur traitement ont accompli des progrès indéniables. Jusqu'en 1767, la maladie vénérienne était considérée comme un tout indissoluble rattaché à une même cause. C'est BALFOUR qui le premier attira l'attention sur le nom identité de la syphilis et de la gonorrhée.

En 1879 commença une étape nouvelle dans la connaissance des maladies vénériennes, quand NEISSER découvrit le gonocoque.
Puis quelques années après, vint la découverte par DUCREY

et UNNA du bacille du chancre mou.

Et c'est quelques années après les travaux d'Alfred FOURNIER, qui au début de notre siècle faisait figure de chef incontesté, non seulement de la syphiligraphie française, mais aussi mondiale, que Fritz SCHAUDINN et HOFFMANN, le 3 mars 1905, firent la grande découverte du "Spirochaeta pallidus" ou "Treponéma pallidum".

Cette découverte, jointe aux observations de BORDET allait être à l'origine des débuts de la sérologie syphilitique.

CHAPITRE 1

LES REACTIONS SEROLOGIQUES DE LA SYPHILIS DEPUIS WASSERMANN

I/ LES REACTIONS A ANTIGENES NON TREPONEMIQUES

1°) LES PREMIERS PAS DE LA SEROLOGIE SYPHILITIQUE

La découverte des réactions sérologiques de la syphilis a pour origine la mise en évidence du tréponème pâle et les observations de BORDET. Cet auteur, en 1895, explique le mécanisme de la lyse du vibrion cholérique (phénomène de PFEIFER 1894), par la mise en jeu de 2 substances : la sensibilisatrice, spécifique, thermostable, et le complément, thermolabile non spécifique ; le complément se fixe électivement sur les complexes antigènes-anticorps (ici les bactéries sensibilisées) et en provoque la lyse.

En 1898, BORDET montre que l'hémolyse des globules rouges par un antisérum correspondant répond au même mécanisme.

En 1901, BORDET et GENGOU découvrent que la fixation du complément sur les bactéries sensibilisées par l'antisérum correspondant peut être mise en évidence de façon indirecte, sans avoir recours à l'observation de la lyse ou d'autres modifications des bactéries elles-mêmes, par l'intermédiaire d'un système hémolytique composé de globules rouges mélangés à l'antisérum correspondant.
Cette réaction de BORDET-GENGOU, dite réaction de déviation

de fixation du complément. C'est ainsi qu'ils utilisent un extrait aqueux de foie de foetus mort-né syphilitique, dont on connait la très grande richesse en tréponèmes.

WASSERMANN et ses collaborateurs estiment que cette séro-réaction de la syphilis est une réaction d'immunité spécifique : l'anticorps, présent dans le sérum des sujets syphilitiques, se combine spécifiquement avec les extraits de tréponèmes, tout comme les autres anticorps se combinent, ainsi que l'avait montré GENGOU avec les extraits microbiens correspondants.

Lorsque la technique et les premiers résultats de la réaction de WASSERMANN furent connus, personne n'aurait pensé à contester la spécificité de la méthode. Mais cette notion de spécificité de la réaction de BORDET-WASSERMANN ne devait cependant pas être de longue durée.
En effet, à la surprise générale, dès 1907, LEVADITI et MARIE montrent que des extraits acqueux ou alcooliques de foie d'enfants morts-nés non syphilitiques, se comportent dans la réaction de BORDET-WASSERMANN comme des extraits de foie syphilitiques.
Ce n'est donc pas le tréponème qui joue le rôle d'antigène dans cette réaction, mais une substance présente dans les extraits d'organes d'origine humaine ou animale.

LANDSTEINER, MULLER et POTZL, PORGES et MEIER, LEVADITI et YAMANOUCHI, précisent en 1908 que l'antigène de WASSERMANN est de nature lipidique et que l'on peut remplacer un extrait d'organe par un extrait alcoolique de ses lipides. Dès lors, on considère que la réaction de WASSERMANN ne détecte pas un véritable anticorps antitréponémique, car les antigènes microbiens véritables sont de nature protéinique et non lipidique.

Très rapidement cette méthode perd toute base immunologique précise et entre dans le domaine de l'empirisme. Malgré l'obscurité planant sur le mécanisme exact de cette réaction, révélant une "réagine" (que l'on n'osait plus appeler anticorps) ; cette méthode était largement employée et fournissait des résultats utilisables pour le séro-diagnostic de la syphilis.

De très nombreux antigènes, tous de préparation empirique, furent alors utilisés pour la réaction de BORDET-WASSERMANN.

- WASSERMANN utilisait un extrait acqueux de foie d'enfants morts-nés syphilitiques, qu'il préparait de la façon suivante :

Le foie est coupé en petits fragments que l'on broie dans un mortier. Le tout est mis à macérer 24 h à raison d'une partie de foie et de 4 parties d'eau phéniquée à 5 p. 1000. Après décantation et centrifugation, le liquide clair obtenu se trouve être l'extrait qui sert d'antigène.

- L'extrait alcoolique de foie d'enfants morts-nés syphilitiques constituait aussi un bon antigène. Du foie frais était mis à dessécher dans les boîtes de PETRI. On laissait ensuite macérer pendant 15 jours dans l'alcool. La solution jaunâtre obtenue après décantation servait d'antigène.

- L'expérience ayant montré que l'on pouvait utiliser des extraits d'organes non syphilitiques, les extraits alcooliques de coeur humain, de coeur de boeuf, de veau et de cobaye furent largement utilisés.

RUBINSTEIN préparait son antigène en laissant macérer 10 à 20 jours de la poudre de coeur humain avec 5 à 10 parties d'alcool absolu.

NOGUCHI opérait différemment, en traitant le hachis de coeur par l'éther puis l'acétone, car pour lui, les substances actives des antigènes syphilitiques sont des lipoïdes insolubles dans l'acétone.

BORDET et RUELENS opérent en sens inverse. Ils traitent par l'acétone le hachis de coeur de veau et après en avoir extrait les substances solubles, ils enlèvent par l'alcool les lipides que l'acétone n'a pas touchés.

- Antigènes artificiels. En 1908, PORGES et MEIER ont proposé de substituer aux antigènes précédents des antigènes artificiels, qui posséderaient les mêmes propriétés. Depuis lors, de nombreuses formules ont été préconisées en ce sens.

Mais rapidement, ces essais d'antigènes artificiels se montrèrent infructueux.

2°) LES REACTIONS D'HEMOLYSE

Ces réactions d'hémolyse encore appelées réactions de fixation ou de déviation du complément, sont très nombreuses. On peut les diviser en 2 groupes :

. Réactions au sérum chauffé : On détruit le complément naturel du sérum par la chaleur, et on utilise le complément de cobaye. Le système hémolytique est constitué par des globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum hémolytique de lapin.

. Réactions au sérum frais. Dans ce type de réaction, on se sert à la fois du complément et des hémolysines anti-mouton naturelles contenus dans le sérum humain, non chauffé et récemment prélevé.

A/ Les réactions d'hémolyse au sérum chauffé.

Les réactions au sérum chauffé sont des réactions sûres, car tous les réactifs entrant en jeu dans la réaction sont dosés les uns par rapport aux autres.

a) Réaction de BORDET-WASSERMANN - 1906

Avec cette méthode, les 2 temps de la réaction sont nettement séparés. Dans un premier temps, 3 substances entrent en jeu : l'antigène, le sérum du malade, et le complément.

Dans un deuxième temps, les globules rouges de mouton et le sérum hémolytique servent de révélateur, en montrant simplement si le complément a été fixé ou non.

WASSERMANN employait 3 doses progressivement croissantes d'antigène titré pour chaque sérum à examiner. Après une période de fixation d'une heure à 37°, on ajoute le système hémolytique.

La lecture se fait après 30 minutes à l'étuve à 37°.

Pour chaque sérum à examiner, il y a des tubes témoins. Dans ces tubes témoins contenant du complément, avec soit de l'antigène, soit de l'anticorps, l'hémolyse doit être complète ; cela permet de reconnaître si l'antigène ou l'anticorps n'est pas capable à lui seul de fixer le complément (pouvoir anticomplémentaire).

De très nombreuses variantes ont été apportées à la méthode primitive de WASSERMANN. Elles ont toutes pour but de rendre la réaction plus sensible et plus spécifique. La Réaction de BORDET-WASSERMANN telle que WASSERMANN l'employait pêchait surtout par son défaut de sensibilité, mais elle ne donnait que rarement des résultats faussement

positifs. Actuellement, l'emploi d'antigènes modernes a rendu cette réaction à la fois plus sensible et plus spécifique (LEVY).

Si le titrage préalable de tous les éléments entrant dans la réaction du type BORDET-WASSERMANN rend cette technique sûre, il n'en reste pas moins qu'elle présente quelques inconvénients :

Le chauffage à 56° du sérum diminue souvent l'activité des anticorps syphilitiques. L'addition de complément de cobaye fait intervenir des albumines étrangères ; enfin, le sérum chauffé apporte un excès de sensibilisatrice antimouton.

C'est la raison pour laquelle WYLER, DEBAINS, DEMANCHE emploient de très faibles doses de sérum, que NOGUCHI et RONCHESE préfèrent un système hémolytique anti-humain (LEVY)

b) Réaction de CALMETTE-MASSOL - 1911

C'est une variante de la réaction de WASSERMANN. Mais, alors que WASSERMANN utilisait des doses variables d'antigènes, en présence d'une quantité toujours uniforme de complément, CALMETTE et MASSOL ont montré que cette façon de procéder contribuait souvent à fausser la fixation spécifique, quand l'antigène et le sérum à expertiser possédent l'un et l'autre un pouvoir anti-complémentaire partiel qui s'additionne dans les tubes de réaction (BRETON et DUHOT) ; il en résulte une grande difficulté pour fournir une appréciation de la quantité d'anticorps contenue dans le sérum à étudier.

CALMETTE et MASSOL ont paré à ces inconvénients en utilisant une dose fixe d'antigène, mise en présence de doses progressives de complément.

Cette réaction se pratique en 2 temps exactement comme la réaction de BORDET-WASSERMANN.

Dans le premier temps, cette réaction comporte 3 séries de tubes :

1ère Série = Complément + antigène + anticorps
2ème " = " + antigène
3ème " = " + anticorps

La réaction est positive si le volume de complément fixé par le mélange sérum suspect-Antigène est supérieur à la somme des volumes fixés par le sérum et l'antigène isolement.

Cette réaction est généralement considérée comme très valable. Elle permet de déceler de faibles quantités de réagine syphilitique. Elle permet de compter les unités de complément fixées, fournissant une relative notion quantitative.

Son seul inconvénient est d'être d'une exécution lente et minuteuse et d'exiger une assez grande quantité de sérum (LEVY).

c) Réaction de DEBAINS

DEBAINS a modifié sa technique à plusieurs reprises, en particulier en 1933 et 1949, mais les grandes lignes de la réaction restent les mêmes.

DEBAINS emploie un antigène très stable : c'est une solution alcoolique de lipides de coeur de boeuf, insolubles dans l'acétone et additionnée de 0,2 % de cholestérol.

C'est une réaction très simple utilisant seulement 3 tubes (1 pour la réaction et 2 témoins), dont les principales caractéristiques sont :

- faible dose de sérum suspect (apportant donc le moins possible de sensibilisatrice naturelle antimouton)
- titrage précis du système hémolytique,
- le 1er temps de la réaction se fait à froid : la fixation du complément se fait à 7° pendant 1 heure. A cette température, le complément conserve son activité initiale et les sérums ne subissent aucune altération.

d) Réaction de DEMANCHE (1933-1934)

La technique proposée par DEMANCHE est particulièrement simple. Cette réaction emploie 2 antigènes (préparés à partir de myocarde de boeuf), de sensibilité inégale, l'un cholestériné, l'autre non cholestériné ; la quantité de sérum suspect employée est réduite, ce qui rend négligeable la quantité d'hémolysine antimouton apportée par rapport à l'activité du sérum hémolytique.

La fixation du complément se fait en 45 minutes, à la température du laboratoire.

Cette réaction grâce à l'emploi simultané de 2 antigènes, est d'une grande souplesse. Comme la réaction de DEBAINS, elle est d'une bonne sensibilité et d'une réelle spécificité.

e) Réaction de KOLMER

Décrite pour la première fois par KOLMER en 1922, elle a été modifiée en 1935 et perfectionnée en 1945. Cette réaction est caractérisée par l'emploi d'une faible dose de globules rouges, ce qui permet de réduire la dose de complément, donc d'augmenter la sensibilité de la réaction ; et par une fixation prolongée (18 h) à basse

température (+ 4° pour ne pas détériorer le complément). Mais étant donné la quantité importante de sérum utilisé, il est préférable d'éliminer les hémolysines naturelles antimouton que contient normalement le sérum humain, en les absorbant avec des globules de mouton lavés.

La lecture est effectuée à l'oeil nu 10 minutes après l'hémolyse des témoins. En effet, chaque sérum doit simultanément être éprouvé dans un tube témoin, en l'absence d'antigène, car un certain nombre de sérums peuvent être "anticomplémentaires" : ils empêchent le complément d'agir. En pratique, il s'agit surtout de sérums fortement contaminés par des bactéries ; plus rarement, ce sont des agrégats de gammaglobulines formés lors du chauffage, qui fixent le complément ; enfin, certains sérums peuvent capter les ions Ca ++ et Mg ++, ions nécessaires à l'action du complément. Une réponse sérum anticomplémentaire ne permet donc en aucun cas de préjuger de la présence ou de l'absence d'anticorps.

La réaction de KOLMER avec antigène cardiolipidique est aujourd'hui encore largement utilisée. C'est la meilleure des réactions d'hémolyse. Mais pour garder tous ses avantages de très grande sensibilité et de haute spécificité, elle doit être pratiquée en se conformant aux règles données par KOLMER (R. DEGOS).

f) Autres réactions au sérum chauffé

De très nombreuses autres réactions au sérum chauffé ont été décrites. Citons pour mémoire la réaction de SCALTRITTI (1919) de SORDELLI et MIRAVENT, de RONCHESE, la réaction de HARRISON et WYLER, surtout utilisée en Angleterre, celle de DESMOULIERES, de JACOBSTHAL, de ROULIN.

B/ Les réactions d'hémolyse au sérum frais.

Tous les sérums frais contiennent du complément en quantité variable. Il est donc possible d'utiliser ce complément naturel sans avoir recours comme dans la réaction de WASSERMANN au sérum de cobaye.

Le sérum humain possède des hémolysines naturelles vis-à-vis des globules rouges de mouton. On peut donc se servir de ces hémolysines naturelles sans avoir recours au sérum hémolytique antimouton (BAUER).

C'est de ces 2 constatations qu'est née la méthode à laquelle HECHT a donné son nom (1908)

a) Réaction de HECHT

La technique en est fort simple. Elle consiste à mélanger dans 2 tubes 0,1 cc et 0,2 cc de sérum suspect avec une quantité fixe d'antigène. Un 3ème tube contenant du sérum mais pas d'antigène sert de témoin. Après un séjour d'une heure à l'étuve, on ajoute les globules rouges. La lecture se fait après 30 minutes à 37°.

Mais très vite, on se rendit compte que cette méthode était sujette à 2 causes d'erreurs importantes.

D'une part la variabilité de la teneur en complément d'un sérum à l'autre qui peut varier dans un rapport de 1 à 15 si le sérum est frais et dans des proportions beacoup plus grandes si le sérum n'est pas utilisé rapidement.

D'autre part, à l'activité de l'hémolysine naturelle antimouton qui présente des variations encore plus notables, allant de 1 à 300 selon les échantillons.

La méthode de HECHT a d'abord été modifiée par

LEVADITI et LATAPIE.

Si après le temps nécessaire à la réaction, le témoin n'est pas hémolysé, ces auteurs considèrent qu'il manque soit de complément, soit d'hémolysines. Dans un premier temps, ils rajoutent du sérum de lapin antimouton, aux 3 tubes. Si après un nouveau séjour de 30 minutes à 37° le témoin n'est toujours pas hémolysé, du complément de cobaye est ajouté à chaque tube. Si l'hémolyse fait encore défaut c'est que le sérum contient des substances "antihémolytiques" et la réaction est ininterprétable.

Bien que ne tenant aucun compte de la teneur plus ou moins abondante des sérums en complément et en sensibilisatrice, cette technique fut longtemps la seule méthode du sérum frais utilisée en France.

MUTERMILCH a montré que cette méthode risquait de donner :

- soit de fausses réactions négatives quand le sérum examiné est trop riche en complément. L'antigène ne peut alors tout fixer en présence d'anticorps, et il en reste suffisamment pour déterminer l'hémolyse des globules rouges sensibilisés.

- soit de fausses réactions positives quand le sérum est pauvre en complément et que l'antigène possède un léger pouvoir anticomplémentaire.

On a essayé de remédier à ces inconvénients en introduisant dans les réactions un dosage plus ou moins grossier des différents facteurs naturels, surtout l'index hémolytique du sérum.

C'est ainsi que sont nées de multiples variantes de la réaction de HECHT portant le nom de leurs auteurs :

MUTERMILCH, RUBINSTEIN, TRIBONDEAU, ESCHBACH et DUHOT, RONCHESE, DEBAINS, DEMANCHE.

b) Autres méthodes

D'autres méthodes utilisant un sérum hémolytique antihumain ont été décrites.

NOGUCHI, BRONFENBRENNER et SCHLESINGER, THOMPSON, RONCHESE, remplacent dans la réaction au sérum frais, le sérum hémolytique antimouton par du sérum hémolytique antihumain préparé sur cheval, lapin, ou chèvre.

Que penser de toutes ces réactions ?

Si les premières techniques au sérum frais avaient le mérite d'être plus simples que les réactions au sérum chauffé, elles doivent être abandonnées car sujettes à trop d'erreurs.
Quant aux techniques suivantes avec dosage de l'index hémolytique, elles nécessitent l'emploi d'un nombre élevé de tubes témoins, ce qui les rend incommodes pour le diagnostic en grande série. Ces réactions modifiées ne présentent donc plus aucun avantage de simplicité sur les réactions au sérum chauffé.

Notons enfin que ces méthodes ne sont pas applicables pour la recherche des réagines dans le liquide céphalo rachidien.

3°) LES REACTIONS DE FLOCULATION

Les réactifs antigéniques utilisés dans les réactions de fixation du complément étaient de fabrication empirique, de qualité variable d'un lot à l'autre. Il en résultait de fréquentes discordances dans les réponses fournies par ces techniques. De même, le réglage délicat

du système hémolytique s'avérait être une cause d'erreurs non négligeable.

Aussi les sérologistes tentèrent-ils de mettre en évidence le complexe formé par l'antigène de WASSERMANN et le sérum syphilitique sans avoir recours à la fixation du complément. Ainsi naquirent des méthodes permettant de révéler la formation de précipités insolubles par clarification, opacification, agglutination.

Ces réactions sont d'une grande simplicité et reposent sur les faits suivants : le sérum de syphilitique mis en contact d'extraits alcooliques d'organes détermine une coagulation (opacification du milieu), puis une floculation (granulations en suspension) et enfin une sédimentation avec clarification du liquide surnageant..

Le mécanisme est en réalité le même que celui des réactions d'hémolyse : il s'agit d'une fixation de la réagine sur les particules antigéniques réunissant celles-ci en des agglomérats. C'est donc une sérologie de réagine par réaction directe en un seul temps sans qu'intervienne la fixation du complément. La précipitation est d'autant plus intense que le sérum est plus riche en anticorps.

De nombreuses réactions d'opacification, floculation, clarification ont été pratiquées avec des antigènes de fabrication empirique. Ces réactions de floculation sont divisées en 2 groupes : réactions lentes et réactions rapides.

A/ Les Réactions de floculation lentes

a) Réaction de VERNES

Dès 1917-18, A. VERNES prépare un extrait alcoolique de coeur de cheval qui mis au contact du sérum de syphilitique provoque une opacification dont l'intensité est lue avec précision au photomètre. C'est la plus anciennement connue des réactions de floculation employée en France.

L'antigène employé est un extrait alcoolique de coeur de cheval desséché, auquel A. VERNES a donné le nom de "péréthynol". A l'aide d'un appareil mélangeur et dans des conditions techniques bien définies, on prépare 2 suspensions de péréthynol.

- une suspension A à petits grains de 10$\mu\mu$, employée pour l'examen du sérum sanguin,
- une suspension B à grains plus gros pour l'examen du L.C.R.

La lecture se fait dans 2 tubes (l'un avec le sérum suspect, l'autre témoin) 4 heures après le mélange du sérum et de la suspension colloïdale A. A l'aide d'un photomètre, on détermine la différence d'opacification entre les 2 tubes.

Il s'agit d'une réaction très spécifique, mais elle nécessite un appareillage compliqué et surtout, c'est la moins sensible des réactions de floculation, aussi bien dans la syphilis primaire que dans la syphilis tardive. En outre, elle se négative trop rapidement sous l'influence du traitement.

b) Réaction de SACHS-GEORGI

SACHS et ses collaborateurs ont préconisé plusieurs réactions. La première est celle de SACHS-GEORGI au lentochol (parce que c'est une réaction lente à la cholestérine), par contraste avec la réaction au citochol,

réaction rapide (cito) à la cholestérine. Ces 2 auteurs ont décrit sucessivement 2 réactions en 1918 et en 1920. C'est cette dernière que nous étudierons.

L'antigène est constitué par un extrait alcoolique de coeur de boeuf additionné d'une solution de lécithine. La suspension colloïdale est préparée en mélangeant dans des conditions strictes, l'antigène avec de l'eau salée. Après un séjour à l'étuve à 37°, plusieurs lectures sont effectuées :

la première 5 heures après
la seconde 18 à 24 heures après.

La lecture se fait soit à la loupe, soit à l'agglutinoscope, de sorte que les flocons soient parfaitement visibles. Suivant l'intensité de la floculation, on distingue 3 degrés de posivité (+, ++, +++). La réaction est douteuse si le contenu des tubes est trouble.

Cette réaction fut longtemps employée en Allemagne. Elle semble présenter un assez bon degré de spécificité, mais elle est d'une sensibilité souvent insuffisante.

c) Réaction de DREYER et WARD (ou sigma réaction)

De même que SACHS et GEORGI, DREYER et WARD utilisent comme antigène un extrait alcoolique de coeur cholestériné, qu'ils émulsionnent dans de l'eau physiologique. La lecture se fait à la loupe dans une petite chambre noire spéciale, après 20 h. d'étuve à 38° 5.

Cette méthode nécessitait un appareillage assez compliqué, était d'interprétation souvent délicate. Elle était sensible, mais d'une spécificité insuffisante.

d) Réaction de MURATA

La méthode de MURATA, comme la méthode de KODAMA

dont elle dérive, est caractérisée par la formation d'un anneau de précipitation entre la couche de sérum sanguin et la couche d'antigènes superposée. L'antigène est préparé à partir de coeur de boeuf.

Cette technique permet d'employer des doses quelconques de sérum et de suspension colloïdale. On laisse reposer la préparation à la température de la chambre pendant 45 minutes. La lecture est effectuée à l'oeil nu. Si un anneau blanc apparait à la surface de contact, la réaction est positive.

Cette méthode fort employée au Japon parait être à la fois simple, rapide, d'une bonne sensibilité et d'une bonne spécificité.

e) Réaction de Conglomération de MULLER
(MULLER Ballungs - Réaktion = M.B.R.)

Cette réaction est caractérisée par la formation lors de réactions positives non d'un précipité, mais d'un conglomérat. MULLER a successivement indiqué 3 techniques :

M.B.R. I (1925)
M.B.R. II (1929)
M.B.R. II bis (1932)

L'antigène est un extrait de coeur de boeuf cholestériné. Dans la réaction M.B.R. II, la lecture se fait 4 heures plus tard. La réaction est positive si les agglomérats sont nets.

Cette réaction a connu ses heures de gloire. C'était une méthode originale, à la fois sensible et spécifique, mais elle était d'exécution et parfois d'interprétation délicate. En outre, il était indispensable d'observer strictement les modalités de la réaction. En particulier,

tout écart de température dans la préparation de l'antigène était à éviter, car pouvait provoquer des floculations non spécifiques.
Toutes les réactions de floculation précédemment décrites étaient des réactions lentes. Voyons maintenant les réactions rapides.

B/ Réactions de floculation rapides

a) Réaction de KAHN (standart)

De toutes les réactions de floculation, c'est la réaction de KAHN qui fut longtemps la plus connue et la plus employée, non seulement en Amérique du Nord, mais dans tous les pays. Elle utilise un antigène fortement cholestériné où les lipides, sont à l'état de concentration optimum. Elle a l'avantage de permettre une lecture extrêmement rapide.

KAHN depuis 1922 a modifié sa méthode à plusieurs reprises, mais les principes de base restent les mêmes. L'antigène utilisé est un extrait de coeur de boeuf cholestériné. On prépare la suspension colloïdale en mélangeant cet antigène avec une solution saline à 0,9 %. Le sérum suspect est chauffé au bain marie à 56° pendant 30 minutes. La réaction comporte 3 tubes contenant des dilutions décroissantes de la suspension colloïdale d'antigène avec une quantité constante de sérum suspect inactivé. On agite 3 minutes avec un agitateur mécanique, puis on ajoute du sérum physiologique et on lit de préférence au dessus d'un miroir concave de microscope. La réaction est positive en présence d'un précipité net en suspension dans un liquide clair. Si le liquide est transparent, opalescent, libre de toute particule figurée, la réaction est négative.

On emploie 3 tubes avec des quantités décroissantes d'antigène pour éviter le phénomène de zone (le phénomène de zone donne des réactions paradoxalement négatives, lorsque la concentration relative antigène anticorps n'est pas optimale. Il s'observe donc, soit par excès d'antigènes, soit par excès d'anticorps.). Le résultat final est donné par la moyenne des 3 tubes.

A côté de la réaction de KAHN standart, deux autres réactions pouvaient être pratiquées.

LE "KAHN Optimal zone".

C'est un test exploitant le phénomène de zone qui fournissait un index de guérison plus solide que celui des autres réactions sérologiques.

La Réaction de présomption de KAHN

C'est une réaction plus sensible que la réaction de KAHN standart obtenue par l'emploi d'un antigène sensibilisé. La technique est la même que dans la réaction standart, mais un seul tube est utilisé.

Cette réaction de présomption était un moyen de contrôle précieux pour les résultats faiblement positifs obtenus avec la méthode standart. C'était un moyen intéressant de contrôle de l'efficacité des traitements à la période où les réactions sérologiques habituelles étaient devenues négatives.

Au point de vue diagnostic, un résultat négatif avait plus de valeur qu'un résultat négatif de la réaction standart. Par contre, un résultat positif pour la réaction standart avait plus de valeur que dans la réaction de présomption, car dans certains cas, cette réaction de présomption donnait des résultats non spécifiques, d'où son nom

La réaction de KAHN, facile à exécuter, rapide, d'interprétation aisée pour un oeil un peu exercé, après avoir été pendant longtemps universellement adoptée et admise comme la réaction type de référence, est maintenant a peu près totalement abandonnée, car reconnue comme trop peu spécifique. Notons que cette réaction de KAHN donnait des résultats faussement positifs, fréquents en particulier chez les malades atteints de pneumopathies atypiques.

b) Réaction d'opacification de MEINICKE - 1926
(MEINICKE Trübungs Reaktion = MTR)

C'est une réaction d'opacification (premier stade visible du phénomène de floculation) se pratiquant sur sérum frais.
Le sérum est mélangé en proportions définies avec une suspension colloïdale d'antigène. L'antigène est un extrait alcoolique de myocarde additionné de teinture de tolu et d'acide benzoïque.

Il suffit de 2 tubes pour chaque sérum à examiner ; l'un servant de témoin reçoit une goutte de formol qui stabilise pendant 24 h l'aspect initial opalescent et transparent du mélange ; l'autre, la réaction proprement dite, ne reçoit pas de formol et s'opacifie plus ou moins rapidement en cas de positivité. La lecture faite à l'oeil nu devant une fenêtre à barreaux ou une ampoule électrique, se pratique plusieurs fois, d'abord après 15 minutes, puis après 1, 2 et 24 heures. Le résultat est négatif si la transparence est semblable dans les 2 tubes et persistant pendant 24 heures.
Le résultat est positif si le tube devient opaque, et d'autant plus positif que l'opacification a eu lieu plus tôt. Quand l'opacification ne se fait qu'au bout de 24 heures,

le résultat est douteux (±) ; cette réaction n'est alors pas forcément dûe à la syphilis.

Cette réaction a l'avantage d'être d'une exécution simple, elle ne nécessite pratiquement que 2 tubes. Elle est assez spécifique (notons cependant qu'elle donne fréquemment de faux résultats positifs surtout particulièrement lors de la grossesse), mais moins sensible que les réactions de KAHN, de MULLER, de KLINE, d'EAGLE, ou de HINTON.

c) Réaction de clarificaiton de MEINICKE 1932
MEINICKE Klarungs - Réaktion = M K R

C'est une réaction de floculation qui s'accompagne de clarification du liquide surmontant le précipité (second stade du phénomène de floculation). Le sérum à examiner, limpide et frais, est mis en contact en proportions définies avec 2 suspensions colloïdales d'antigènes de sensibilité réactionnelles différentes. L'une de ces suspensions, faiblement alcaline est appropriée à détecter les réagines syphilitiques quand elles sont présentes en forte quantité dans le sérum examiné, dont on ne met qu'une faible dose (0,1 cc de sérum pour 0,5 cc de suspension alcaline). L'autre suspension est neutre, plus sensible, plus apte à détecter les réagines quand elles sont présentes en faible quantité dans le sérum examiné, dont on met une dose plus élevée (0,2 cc de sérum pour 0,5 cc de suspension neutre). Cette suspension neutre ne donne pas de floculation perceptible avec les sérums très riches en réagines. Cette dualité de mélanges réalisés fait face aux risques du phénomène de zone.
Il n'y a pas besoin de témoin formolé comme pour la réaction précédente (M.T.R.), car ici les caractères de la

floculation sont nets, quand elle se produit.

MEINICKE indique 4 moyens de lecture pour la réaction sur sérum :

1. lecture tardive après 20 h ou méthode de clarification proprement dite,
2. lecture précoce au microscope, au bout d'une heure (ou microlecture)
3. lecture directe après 1 h 1/2 à la loupe (similaire au procédé de KAHN,
4. centrifugation du mélange neutre, ou accélération artificielle de la floculation, processus insensible au phénomène de zone, mais donnant des réactions faussement positives, beaucoup plus souvent qu'avec les autres techniques.

Grace à l'emploi de 2 solutions colloïdales de sensibilité différente, c'est une réaction très souple qui permet de suivre tous les degrés de réactivité des sérums, sans craindre des phénomènes de zone ; malheureusement, les antigènes de cette réaction ne sont pas toujours de bonne qualité.

d) Réaction de KLINE 1932

C'est une réaction de micro-agglutination sur lame qui s'accomode fort bien des nouveaux antigènes cardiolipidiques. L'originalité de la méthode repose sur la préparation même de la suspension antigénique : dans un premier temps est effectuée une suspension de micro-cristaux de cholestérol qui permet la formation de particules bien homogènes, avec un noyau cholestérolique et une surface phospholipidique.
L'antigène est une solution alcoolique de cardiolipide

et de lécithine en proportions définies, à laquelle on ajoute une solution alcoolique de cholestérol.

La réaction se pratique sur des plaques de verres comportant 18 à 24 disques. Dans chaque disque, on dépose une goutte de sérum inactivé et une goutte de l'antigène préparé. Après avoir agité la plaque 4 minutes, on pratique la lecture à l'aide d'une loupe, sur un fond noir avec un éclairage latéral :

- suspension trouble homogène = résultat négatif =(-)
- volumineux floculats nageant dans un liquide limpide = résultat positif (++, +++)
- petits floculats dans un liquide encore trouble = résultat faiblement positif (+)

Cette réaction hautement spécifique et très sensible est de technique simple et s'adapte facilement aux examens quantitatifs. Elle occupe une place prépondérante parmi les réactions de floculation.

e) Réaction de REIN-BOSSAK (1946)

Cette réaction microscopique de floculation sur lame est une variante de la réaction de KLINE.

Au cours de la préparation de la suspension antigénique, existe un temps supplémentaire, une maturation au bain marie, suivie d'une centrifugation qui permet de ne garder pour la réaction que les micelles suffisamment grosses. Il en résulte un accroissement de sensibilité, mais au prix d'une technique plus complexe et plus délicate.

f) Technique du V.D.R.L.

(Venereal Disease Research Laboratory, USA)

Cette microréaction sur lame mise au point par

HARRIS au Venereal Diseases Research Laboratory (V.D.R.L.) emploie comme antigène une solution alcoolique contenant du cardiolipide, du cholestérol et de la lécithine en proportions bien définies. Elle est de technique plus simple que la réaction de REIN-BOSSAK, puisque la préparation de la suspension antigénique est faite en un seul temps. En contre partie l'hétérogénéité des micelles entraîne peut être une constance moins grande des résultats.

Les réactions qualitatives et quantitatives se pratiquent exactement comme dans la technique de KLINE. Cette réaction étant assez sensible au phénomène de zone, la réaction quantitative est particulièrement utile.

La lecture des résultats se pratique également comme dans la technique de KLINE. Cependant, les floculats étant en général plus petits et les réactions modérément positives plus fréquentes, l'éclairage latéral, le fond noir, la loupe et même parfois le microscope sont spécialement indiqués.

D'autres réactions de floculation que celles précitées ont été décrites. Citons les réactions de HINTON, de EAGLE, celle de MURATA. Toutes les réactions de floculation en général, exigent le respect scrupuleux des proportions correctes des réactifs, des conditions précises de temps, de température, de pH, d'agitation etc... C'est la raison pour laquelle il y a intérêt à adopter des techniques parfaitement normalisées. Aujourd'hui les 2 principales réactions de floculation usitées sont les réactions de KLINE et du V.D.R.L. Pratiquement ces 2 réactions sont superposables. Elles utilisent les nouveaux antigènes à la cardiolipine, très stables, ne nécessitent que très peu de sérum et de matériel, sont d'une sensibilité et

d'une spécificité très grandes ; elles ont surtout l'avantage de leur simplicité, elles sont d'exécution facile et rapide, éliminant ainsi bien des causes d'erreurs dûes à la complexité des antigènes et des manipulations et aussi à l'importance de la verrerie mise en oeuvre. Elles sont donc économiques, se pratiquent facilement sur de grandes séries ; elles s'adaptent très bien au titrage quantitatif et sont d'une reproductibilité très grande : cette qualité est très précieuse lorsqu'on cherche à suivre les variations du taux des réagines chez un malade, en exécutant des réactions quantitatives. En somme, compte tenu de ce qu'on doit et qu'on peut demander aux réactions de floculation, elles remplissent très bien leur office.

4°) MICROMETHODES

On a tenté, lorsqu'on veut prélever le sang en série pour la recherche de la syphilis, d'éviter la ponction veineuse et de pratiquer la réaction, avec quelques gouttes de sang obtenu par piqure du doigt ou du lobule de l'oreille. De là sont nées différentes réactions. La réaction de IDE (1936) utilise seulement une goutte de sang frais complet. La méthode de CHEDIAK (1935) utilise le sang désséché et nécessite un appareillage spécial. Elle a été largement utilisée en Amérique centrale, en Allemagne et en Hollande, pour le dépistage rapide de la syphilis dans les milieux ouvriers. De très nombreuses techniques ont depuis longtemps été adaptées à de faibles quantités de sérum (Réactions de WASSERMANN, de KOLMER, de HECHT, de SACHS WITEBSKY, de KAHN standart, de DEMANCHE ... etc).
DEMANCHE a adapté sa méthode personnelle de fixation du

complément en utilisant le procédé de Ko-da-Guo, qui consiste à recueillir le sang sur des rondelles de papier buvard, conservant leur activité pendant une huitaine de jours.

En fait, actuellement les méthodes de floculation sur lame : KLINE, V.D.R.L., sont des micro-méthodes exigeant un très faible volume de sérum (0,05 cc). Mais pour répondre aux différentes circonstances de dépistage en grande série, avec un équipement réduit, plusieurs modalités techniques ont été mises au point au cours de ces dernières années par le groupe du Venereal Disease Research Laboratory. Ainsi, le Rapid Plasma Reagin Test (R.P.R.) et le Unheated Sérum Réagin Test (U.S.R.) sont des variantes simplifiées du test du V.D.R.L. où l'antigène est traité par le chlorhydrate de choline et un chélateur (acide éthylène diamine tétra-acétique). Citons encore le Plasmacrit Test, le Rapid Plasma Reagin Card Test ; cette dernière technique rapide est effectuée sur sang total frais et n'exige ni centrifugeur, ni microscope. Cette réaction aurait une sensibilité et une spécificité suffisante. Cependant, il est bien évident que toutes ces microméthodes sont surtout des réactions présomptives ; aussi tous les sujets présentant des réactions positives lors des dépistages, devront être réexaminés attentivement à l'aide de technique standart, ou des méthodes de référence avec antigènes tréponémiques.

5°) EXPRESSION DES RESULTATS D'HEMOLYSE ET DE FLOCULATION

A) Les réactions qualitatives. Ces réactions, habituellement effectuées sur du sérum pur, sont le plus

souvent notées par un nombre variable de croix suivant l'intensité de la positivité. Pour les réactions d'hémolyse, certains sérologistes utilisent encore la graduation colorimétrique échelonnée de H 8 (hémolyse totale = réaction négative), à Ho (absence d'hémolyse = réaction positive), avec tous les degrés intermédiaires. Mais cette notation, à laquelle les praticiens sont mal familiarisés, peut être la source d'erreurs et ne mérite pas d'être conservée. Il est préférable d'interpréter les résultats de la manière suivante :

. réaction positive = ++++ +++ ++ (ou Ho H2 H4)
. " douteuse = + ± (ou H6)
. " négative = - (ou H8)

Certains sérums humains détruisent de façon transitoire ou constante la fraction hémolytique du complément, rendant ainsi impossible une réponse des réactions d'hémolyse. Une réponse sérum anticomplémentaire ne permet donc en aucun cas de juger de la présence ou de l'absence d'anticorps.

B) Les réactions quantitatives. Les réactions quantitatives d'hémolyse et de floculation sont effectuées par des dilutions successives du sérum suivant une progression de raison 2 (1/2, 1/4, 1/8, 1/16... etc...) La dilution limite retenue comme positive est celle qui donne encore 50 % d'hémolyse ou une floculation de ++ (appréciation entièrement subjective, comme pour les réactions qualitatives d'ailleurs).

Le résultat est exprimé soit par la fraction de la dilution limite, soit par le dénominateur de cette fraction. Par exemple =

KLINE ++ à la dilution 1/8 = titre 8 ou 8 unités
KOLMER ++ à la dilution 1/32 = titre 32 ou 32 unités.

La notation en unités pour la réaction de KAHN a été codifiée de manière différente, ce qui complique le problème = le nombre d'unités KAHN est obtenu en multipliant par 4 le dénominateur de la dilution limite, ayant donné une floculation ++ :

KAHN ++ à dilution 1/8 = 32 unités

Ainsi un KAHN à 32 unités et un KLINE à 8 unités, correspondent à la même dilution limite provoquant une floculation ++. Aussi est-il préférable, pour éviter toute erreur d'interprétation, de faire figurer le taux de la dilution limite, à côté du chiffre des unités.

6°) SPECIFICITE DES REACTIONS DE REAGINE - REACTIONS BIOLOGIQUES FAUSSEMENT POSITIVES - TEST DE NEURATH.

Les antigènes utilisés pour détecter la réagine n'étant pas extraits de tréponèmes, il est logique de penser que les réactions de réagine puissent donner des réactions faussement positives, c'est à dire des réactions positives en dehors de toute syphilis. De telles réactions biologiques faussement positives ont été signalées dans des maladies très variées, avec une fréquence variable, mais généralement nettement plus élevée aux Etats Unis (peut être qu'en France l'obligation légale de plusieurs réactions parallèles conduit à ne pas tenir compte d'une réaction aberrante isolée).

Pour éliminer ces fausses positivités, de nombreuses réactions de vérification ont été proposées. Citons le test de NEURATH.

H. NEURATH a montré que la fraction sérique IV 1 de E.J. COHN contient un facteur qui inhibe les positivités biologiques pseudosyphilitiques, mais qui n'a pas d'activité inhibitrice sur la réagine syphilitique. Ce principe a été utilisé avec des résultats variables, mais cette méthode nécessitait une sérologie quantitative, et de plus a été vite détronée par le test de NELSON.

Actuellement, la notion de réaction faussement positive doit être réservée aux sujets examinés cliniquement de façon très approfondie et après obtention de réponses franchement positives, à plusieurs réactions lipidiques effectuées à intervalle rapproché, sur plusieurs échantillons de sérum. En outre, à l'heure actuelle, cette notion de fausses positivités ne peut être retenue que si le test de NELSON est négatif (G. DAGUET).

Avant de poser le diagnostic de réaction faussement positive, il convient d'éliminer les positivités :

- par erreur technique banale (utilisation d'un matériel humide ou souillé, de réactifs périmés ou impurs, température du laboratoire trop élevée etc...), mais l'erreur est redressée lors des examens de contrôle,
- d'origine tréponémique ; nous verrons ultérieurement qu'un certain nombre de tréponématoses présentent avec la syphilis des réactions croisées typiques et qu'il est impossible de les différencier sérologiquement.

Le test de NELSON est positif dans ces cas.

A) Fausses réactions positives transitoires

Des positivités transitoires ont été décrites au cours ou au décours de nombreuses affections aigües. Elles dis-

paraissent en principe en quelques semaines. Elles se voient lors des spirochétoses (fièvre récurrente, sodoku, leptospirose ictérohémorragique) spirilloses (angine de Vincent, ulcère phagédénique des pays chauds), leishmanioses (Kala azar, bouton d'orient), trypanosomiases (maladie du sommeil), filariose, paludisme, richettsioses (typhus exanthématique, fièvre pourprée), lors des miyagawanelloses (maladie de Nicolas Favre), lors de nombreuses affections virales (pneumonies atypiques, mononucléose infectieuse, hépatite épidémique, vaccine, varicelle, zona, herpès), lors d'affections bactériennes telles que brucelloses, scarlatine, endocardite lente, septicémies à streptocoques, tuberculose. Certaines affections fortement déglobulisantes (anémie grave, hémoglobinurie paroxystique, ictère hémolytique), certaines intoxications (alcoolisme aigü, saturnisme), certaines narcoses prolongées surtout celles à l'éther et au chloroforme, certaines médications (pyrétothérapie, arsenothérapie, sulfamidothérapie), peuvent aussi être à l'origine de positivités biologiques. Sont à citer aussi, les soustractions sanguines répétées chez les donneurs de sang, tous les états cachectiques, les blessures, de même que les brûlures amenant une importante destruction tissulaire, la grossesse (la positivité apparait vers le 4ème ou 5ème mois et disparait après l'accouchement) ; l'allaitement, les menstruations même, tout état fébrile ont été également rendus responsables de fausses positivités.

B) Fausses réactions positives durables

Elles sont généralement en rapport avec des affections de longue durée. Elles persistent au moins 6 mois et souvent des années. Les collagénoses et les maladies

autoimmunes sont souvent retrouvées à leur origine : maladie lupique, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite d'HASHIMOTO (A.M. HARVEY). La positivité sérologique peut rester pendant plusieurs années le seul signe pathologique et les signes cliniques du lupus n'apparaitre que bien plus tard, comme l'ont souligné J.E. MOORE et O.F. MOHR.

De telles positivités biologiques se rencontrent plus particulièrement chez la jeune femme et doivent alors faire rechercher une collagénose latente. Les réactions de réagine sont si souvent faussement positives dans les maladies du collagène, qu'elles font partie des signes de la maladie.

Les leucoses, la maladie de HODGKIN, les myélomes, les néphroses lipoïdiques sévères, donnent aussi souvent des réactions faussement positives.

Certains sujets normaux ont des réactions biologiques positives en dehors de tout état pathologique ; ainsi dans certaines familles et notamment chez les noirs, selon JULLIARD (la Presse Médicale 1946 n° 37, 524), existeraient constitutionnellement des altérations protidiques accompagnées d'une sérologie positive, (notion à prendre sous toutes réserves étant donné l'absence de test de NELSON en 1946 et la fréquence des autres tréponatoses chez les noirs). A TOURAINE note la transmission en dominance de telles positivités familiales.
A.G. SINGER et F. BOERNER citent le cas très intéressant d'une famille où la mère et les 3 enfants du groupe sanguin A, ont une réaction de KLINE positive, alors que le père et un enfant du groupe O ont une sérologie négative. Ces réactions biologiques s'accompagnent souvent d'autres

perturbations gamma-globuliniques, précisées par l'électrophorèse, les réactions de floculation non spécifiques (HANGER, MAC-LAGAN etc...) et la vitesse de sédimentation.

Quelle que soient leurs origines, les réactions faussement positives présentent souvent des caractères qui doivent attirer l'attention : souvent les réactions ne sont pas totalement positives, souvent aussi elles sont dissociées, c'est à dire qu'une ou plusieurs réactions peuvent être positives, alors que d'autres réactions pratiquées en même temps sont subpositives ou négatives. Souvent enfin, quand on effectue des tests de contrôle, les résultats diffèrent, plusieurs réactions précédemment négatives deviennent positives ou inversement. Souvent aussi, les réactions réputées les moins sensibles, mais les plus spécifiques sont négatives, alors que les réactions les plus sensibles sont seules positives. Dans l'ensemble, les réactions d'hémolyse donnent moins fréquemment des résultats faussement positifs que les réactions de floculation (Cl. MIKOL).

De multiples hypothèses ont été émises pour expliquer les fausses posivisités de la sérologie de réagine. Elles s'expliqueraient :

- tantôt par la présence d'anticorps induits par des antigènes microbiens, ayant une parenté antigénique fortuite avec le tréponème pâle (les spirochètes notamment).
- tantôt par la présence d'auto-anticorps induits par des lipides complexes libérés lors de l'usure tissulaire ou de la dégradation des tissus en ce qui concerne par exemple certains virus.
- tantôt peut être par l'absence de la substance

inhibitrice de NEURATH ou par l'intervention de quelque facteur non spécifique de fausse positivité (Cl. MIKOL)

- lors des collagénoses, les fausses posivités s'expliqueraient par une anomalie primitive du fonctionnement de certains immunocytes.

En résumé, il n'y a guère d'infections bactériennes, virales, parasitaires, ou de désordres des globulines sériques liés à des processus tumoraux ou immunopathologiques dont le rôle n'ait été invoqué dans les réactions faussement positives. Il ne faut cependant pas en exagérer la fréquence. Autrefois, en effet, les antigènes de préparation artisanale, empirique, chargés d'impuretés provoquaient fréquemment des fausses posivités. Depuis l'emploi d'antigènes bien standardisés, à base de cardiolipine - lécithine - cholestérol et de techniques comme celles de KOLMER, de KLINE, ou du V.D.R.L., la proportion de ces réactions faussement positives est devenue infime : 1 fois sur 1000 à 1 fois sur 25.000 pour FASQUELLE. FRIBOURG BLANC considère cependant que "ces fausses réactions" sont nettement plus élevées : "4 à 5 % des examens cardiolipidiques nécessiteraient le recours au test de NELSON, en raison de posivité plus ou moins élevée, et la moitié seulement seraient confirmées par ce contrôle ; les fausses posivités s'éleveraient donc à 2 % dans cette statistique et en général ne s'expliqueraient pas aucune des nombreuses affections classiquement énumérées comme source de fausses posivités (cette statistique devrait peut être être prise, non en valeur absolue, mais en fonction du recrutement de ce laboratoire qui centralise beaucoup d'examens litigieux).

Notons enfin, qu'on donnait sans doute souvent à tort autrefois ce qualificatif de faux à des réactions justement positives. C'est ainsi que l'on considérait que la lèpre, la trypanosomiase, le paludisme, et d'autres parasitoses des régions tropicales et subtropicales étaient la cause très fréquente "de fausses réactions". En réalité, il n'en serait rien. Les malades examinés provenant de régions où la syphilis, ou le pian sévissent à l'état endémique, les résultats sérologiques positifs seraient dûs à une tréponématose, comme le test de NELSON aurait permis de le confirmer.

7°) BASES IMMUNOLOGIQUES DES REACTIONS DE REAGINE

Dans ce chapitre des réactions à antigènes non tréponémiques, nous avons vu le nombre impressionnant de réactions, tant d'hémolyse que de floculation. Elles ont maintenant plus d'un demi-siècle d'histoire et malgré leurs défauts, ont rendu d'incontestables services. WASSERMANN, le père de la sérologie syphilitique, avait cru voir en sa réaction, une réaction immunologique spécifique dépistant la présence d'un véritable anticorps antitréponémique. Comme, très rapidement, dès 1907, l'antigène a pu être préparé à partir de produits non tréponémiques, la spécificité a été discutée et la substance décélée dans les sérums syphilitiques désignée sous le nom de réagine. A la veille de la seconde guerre mondiale, on ignorait toujours le mécanisme de base de la sérologie syphilitique ; on parlait de propriétés fixatrices, opacifiantes ou floculentes du sérum, et la réagine de WASSERMANN n'était pas considérée comme un véritable anticorps et encore moins comme un anticorps antitréponémique.

Bon nombre d'auteurs (WEIL, BRAUN, KAHN... etc) voyait en la réagine une "substance", une sorte d'auto-anticorps, élaborée vis-à-vis de produits lipidiques de désintégration tissulaire, résultant de l'infection syphilitique.

Ce n'est qu'en 1941, que Mary PANGBORN en analysant des extraits alcooliques de coeur de boeuf, découvrit la fraction spécifiquement active de l'antigène de WASSERMANN. Cette fraction a été isolée à l'état pur et sa constitution chimique déterminée en 1947 : il s'agit d'un phospholipide complexe : le cardiolipide de Mary PANGBORN. Ce cardiolipide est un haptène, c'est à dire une substance capable de réagir avec un anticorps in vitro, mais incapable de susciter à lui seul la formation de cet anticorps ; mais lorsque cet haptène est couplé expérimentalement à des protéines, puis inoculé au lapin, celui-ci élabore un anticorps se comportant comme la réagine de WASSERMANN. Bien que le cardiolipide soit présent dans un très grand nombre d'organismes vivants, il a été établi que l'anticorps correspondant, la réagine de WASSERMANN ne se trouve pratiquement (à de très rares exceptions près) que dans le sérum d'individus atteints de tréponématose.

Le cardiolipide a été retrouvé dans le tréponème pathogène. Aussi ce cardiolipide, probablement lié à des protéines spécifiques des tréponèmes pathogènes, est-il considéré comme le véritable antigène provoquant la formation de réagine chez les syphilitiques ; et le cardiolipide d'autres sources comme l'haptène supportant la spécificité des réactions à antigènes non tréponémiques.

Depuis l'isolement de cette substance, la plupart des réactions à antigènes non tréponémiques emploie ce

cardiolipide, additionné de lécithine et de cholestérol, jouant le rôle d'adjuvants. Selon les proportions des 3 constituants, on peut régler l'antigène dans le sens de la sensibilité (application au dépistage) ou de la spécificité (application au diagnostic).

Pourquoi tant de réactions ont-elles été décrites ? Cette multiplicité des réactions n'était explicable que par la préparation artisanale, empirique des antigènes qui n'étaient pas uniformes, (chacun possédait le sien), par l'incertitude des connaissances, par des résultats souvent discordants avec la clinique, ou avec les autres réactions, et surtout par l'absence d'un système de référence.

Actuellement, en raison de leur facilité d'exécution, ces réactions sont encore très largement utilisées. La loi française, d'ailleurs, par arrêté du 9 décembre 1952 prévoit : "Tout laboratoire agréé pour effectuer des examens sérologiques relatifs à la syphilis, devra pratiquer obligatoirement au moins 2 réactions : l'une d'hémolyse, l'autre de floculation, toutes deux à partir du sérum chauffé. En cas de discordance des résultats, une 3ème réaction sera pratiquée ; la méthode de cette dernière réaction est laissée au choix du biologiste". Comme nous l'avons vu, la réaction d'hémolyse la plus usitée est celle de KOLMER, celles de floculation sont les méthodes de KLINE et du V.D.R.L

II/ LES REACTIONS A ANTIGENES TREPONEMIQUES

I°) REACTIONS UTILISANT LE TREPONEME NON PATHOGENE DE REITER

Jusqu'à présent, toutes les réactions que nous avons vues ne font appel qu'à un seul système antigène-anticorps : l'antigène de WASSERMANN et la réagine syphilitique. Deux autres systèmes antigènes-anticorps sont utilisés actuellement pour établir le séro diagnostic de la syphilis ; voyons le premier de ceux-ci : antigène protéique du groupe des tréponèmes pathogènes et non pathogènes-anticorps antiprotéique de groupe.

Alors que le tréponème pathogène n'a pu jusqu'à présent être cultivé, on a pu isoler de lésions syphilitiques expérimentales des souches tréponémiques cultivables mais non pathogènes ; l'une des plus connues est celle de REITER isolée en 1922 à partir de lésions de syphilis récente. Ce tréponème saprophyte devait coexister sur les lésions avec Treponema pallidum ; ce dernier s'est perdu lors des tentatives de cultures et seul le saprophyte a pu être entretenu.

Dès 1927, en Allemagne, W. GAEHTGENS utilisa des suspensions de tréponèmes de REITER comme antigène dans une réaction de fixation du complément ; la pallida-réaction, impliquant pour lui l'existence d'un anticorps différent de la réagine ; mais les résultats de ces réactions furent très diversement appréciées.

Ultérieurement, en 1944, G. d'ALESSANDRO et ses collaborateurs, en Italie, ont étudié la structure antigénique du tréponème de REITER et ont individualisé

3 antigènes, correspondant à 3 anticorps différents :

- un antigène protéique, thermolabile, commun à Tréponema pallidum et au tréponème de REITER, permettant de déceler aisément l'anticorps correspondant, antiprotéine de groupe, à l'aide d'une réaction de déviation du complément,
- un antigène lipidique, analogue au cardiolipide,
- un antigène polysaccharidique, thermostable.

Ces observations des auteurs Italiens furent confirmées en France, pris aux Etats Unis et les réactions de fixation du complément avec le tréponème de REITER sont entrés dans la pratique courante. Une variété REITER particulière a permis d'obtenir un antigène appelé par les auteurs italiens : Pallignost, et qui se comporte comme dépourvu de toute fraction lipidique ; puis ont été utilisées des fractions antigéniques obtenues, en soumettant les corps spirochétiens à diverse agressions (broyage mécanique, cryolyse, désintégration au moyen des ultrasons).

En effet, du fait de la situation interne de la protéine de groupe au sein du tréponème, ces diverses agressions, le broyage aux ultrasons par exemple augmente beaucoup l'activité immunologique des préparations. On peut également fractionner la protéine de groupe, mais il n'est pas possible actuellement de l'obtenir à l'état très purifié, et la qualité antigénique n'est pas supérieure au simple ultrasonnat, qui reste en définitive la méthode la plus employée.

C'est ainsi que l'emploi d'antigènes de REITER, convenablement sélectionnés donne en réaction de fixation du complément du type KOLMER (technique du KOLMER-REITER)

des résultats supérieurs aux réactions classiques (KOLMER-Cardiolipide), avec une sensibilité et surtout une spécificité comparables à celles de la réaction de fixation du complément au tréponème pâle délipidé et approchant celles du test de NELSON (C.R. REIN et coll.)

Il importe cependant, de sélectionner très soigneusement les antigènes REITER disponibles dans le commerce, pour tirer profit de la recherche de l'antiprotéine de groupe. En effet, certains antigènes possédent un pouvoir anticomplémentaire donnant parfois des réactions hypersensibles et peu spécifiques.

L'anticorps antiprotéine de groupe est d'apparition plus précose que la réagine. Il suit immédiatement l'apparition des anticorps de l'immunofluorescence. Au cours de l'évolution de la syphilis, il est généralement de caractère durable et tenace.

La découverte des réactions utilisant l'antigène tréponémique de REITER et leur utilisation à partir de 1944 a réalisé un net pas en avant dans l'histoire de la sérologie syphilitique. En effet, avant celles-ci, de très nombreuses réactions existaient, mais elles exploraient toutes le même système antigène-anticorps. L'exploration d'un 2ème système antigène-anticorps a permis d'étendre le "clavier sérologique" de la syphilis et de cerner de plus près la spécificité des réactions. Bien que ces réactions soient non spécifiques, puisqu'utilisant des antigènes non extraits du tréponème pâle, on les utilise encore très largement. Actuellement, pour réaliser un sérodiagnostic de la syphilis, on utilise généralement une réaction d'hémolyse (KOLMER) et une réaction de floculation (KLINE ou V.D.R.L.) puis une réaction d'hémolyse

avec antigène tréponémique (KOLMER-REITER). Ces examens sont à la portée de tout laboratoire. Ce n'est qu'après en avoir épuisé les possibilités que, en dernier ressort, et s'il subsiste un doute (soit parce qu'on suppose que la syphilis n'est pas responsable des résultats positifs observés, soit parce qu'on craint l'existence d'une syphilis en dépit de résultats négatifs), on demandera l'exécution des réactions spécifiques explorant le 3ème système antigènes-anticorps, que nous avions annoncé (antigènes propres aux tréponèmes pathogènes - anticorps de l'immunofluorescence, immobilisine etc...)

2°) REACTIONS UTILISANT LE TREPONEME PATHOGENE VIVANT

Jusqu'à présent toutes les tentatives de cultures de tréponèmes pathogènes ont échoué. Cependant, on a réussi à adapter et à entretenir sur le lapin, des souches de tréponèmes pâles pathogènes d'origine humaine. Ainsi la souche NICHOLS fut isolée en 1912 par le Major H.J. NICHOLS de l'armée américaine, à partir du L.C.R. d'un malade faisant une rechute de syphilis nerveuse. Inoculée au lapin, elle est régulièrement entretenue depuis cette époque et a conservé toute sa virulence pour l'homme, comme en témoignent des contaminations accidentelles et des inoculations à des sujets volontaires.

A) Test d'immobilisation des tréponèmes (T.I.T.)

Ce test encore appelé test de NELSON MAYER ou T.P.I. (Treponema Pallidum Immibilization), vise à mettre en évidence l'anticorps immobilisant le tréponème, ou immobilisine. Cet anticorps est élaboré en réponse à un antigène spécifique des tréponèmes pathogènes.

R.A. NELSON parvient à mettre au point en 1947 un milieu dans lequel les tréponèmes pathogènes pouvaient être maintenus en survie pendant au moins 48 heures à 35° ; et c'est en 1949 que R.A. NELSON et M.M. MAYER réalisèrent le test d'immobilisation des tréponèmes.

Notons ce point capital, il s'agissait de la première réaction utilisant un antigène tréponémique pathogène vivant : le tréponème pâle lui-même.

Les tréponèmes vivants mis en contact avec du sérum de syphilitique et du complément sont spécifiquement immobilisés, alors qu'ils demeurent mobiles lorsque le sérum provient d'un sujet non syphilitique. Le T.P.I. est donc une véritable réaction de fixation du complément observable directement au microscope à fond noir. L'originalité de cette méthode tient :

- à la nature de l'antigène utilisé (tréponème pathogène vivant),
- à l'observation directe de l'action conjuguée de l'anticorps immobilisant et du complément sur le tréponème.
- à l'emploi d'un large excès de complément éliminant ainsi toute variation de sensibilité liée à la dose de complément en réaction.
- à la longue incubation requise : 18 à 24 heures à 35°.

a) Résumé de la technique

On entretient la souche de tréponèmes pathogènes par inoculation intratesticulaire de 6 à 8 lapins par semaine avec des suspensions très riches en tréponèmes. Au palper on observe, ainsi en 6 à 8 jours le développement d'une orchite aigue précoce. Pour obtenir la suspension de

tréponèmes nécessaire pour le test, on tue le lapin, avant qu'il n'ait eu le temps de fabriquer des anticorps, 48 heures après l'apparition de l'orchite. Les testicules sont recueillis stérilement, puis découpés en tranches, et immergés dans le volume nécessaire du milieu de NELSON. Un bref et léger brassage doit entrainer le passage des tréponèmes dans le milieu. On centrifuge pour éliminer les débris cellulaires, spermatozoïdes, hématies etc... La suspension doit être absolument limpide : il s'agit là d'un temps essentiel ; de la qualité de la suspension tréponémique va dépendre la qualité du test, les défaillances de sensibilité étant presque toujours dues à des suspensions trop pauvres, ou troubles ou à une survie insufisante des tréponèmes. On distribue aussitôt la suspension dans les 2 tubes que comprend la réaction (un tube test et un tube témoin). Dans les 2 tubes on ajoute le sérum à examiner préalablement décomplémenté par chauffage, puis on place :

- dans le tube test du sérum de cobaye frais,
- dans le tube témoin, du sérum de cobaye chauffé 30 minutes à 56 ° pour détruire le complément.

Ces tubes sont placés dans un dessicateur sous atmosphère renfermant 95 % d'azote et 5 % de gaz carbonique, et mis à incuber 22 heures à 35°. La lecture se pratique au microscope à fond noir. On évalue le pourcentage d'immobilisation, en comptant 100 tréponèmes.

b) Expression des résultats du test de NELSON-MAYER - T.P.I. qualitatif -

Le test de NELSON qualitatif est exprimé par le pourcentage d'immobilisation spécifique (% IS) en

comparant le nombre de tréponèmes mobiles dans le tube test (Tt) et dans le tube témoin (Tt') suivant la formule :

$$\% \text{ IS} = \frac{(\% \text{ Tt}' - \% \text{ Tt}) \times 100}{\% \text{ Tt}'}$$

NELSON avait proposé les critères d'interprétation suivants, toujours pleinement valables :

- de 0 à 20 % = réaction négative
- de 20 à 50 % = réaction douteuse
- de 50 à 100 % = réaction positive

DEGOS et ses collaborateurs ont proposé une cotation un peu différente :

- de 90 à 100 % = résultat positif
- de 50 à 90 % = " faiblement positif
- de 15 à 50 % = " douteux
- de 0 à 15 % = " négatif
- moins de 90 % de tréponèmes mobiles dans le tube témoin = résultat ininterprétable.

Ainsi seules les immobilisations supérieures ou égales à 50 % présentent une réelle valeur diagnostique. Il faut savoir en outre, que cette réaction est uniquement qualitative et que des variations relativement faibles de pourcentage n'ont pas de réelle signification. La plupart des réponses se situent d'ailleurs entre 0 et 5 % (sérum indemne) ou à 100 % (sérum syphilitique).

Grâce au tube témoin, un éventuel pouvoir tréponémicide du sérum, non lié à la présence d'anticorps peut être détecté. L'exécution de ce test étant très délicate et les tréponèmes d'une extrême fragilité, il convient de prendre toutes les précautions nécessaires pour ne pas altérer leur vitalité. En effet, la suspension de

tréponèmes utilisée doit contenir au moins 90 % de tréponèmes mobiles. Aussi lorsque le tube témoin montre moins de 90 % de formes mobiles, le sérum est dit toxique et la réaction ininterprétable. Les précautions commencent au moment du prélèvement de sang (5 à 10 cc) qui doit être fait à jeun, d'une façon stérile, et dans un tube de verre type veinotube ou à défaut dans une seringue de verre sèche, sans anticoagulant ni trace d'alcool. Signalons aussi que diverses traces d'impuretés, de cuivre, de détergents, de composés solubles, de certains bouchons en caoutchouc en particulier, certains tubes en plastique aussi, libérant des substances toxiques, peuvent inhiber les tréponèmes. On comprend donc l'importance du prélèvement et du conditionnement du sérum. L'expédition peut être faite sous forme de sang coagulé dans un tube hermétiquement fermé, si l'envoi parvient au laboratoire sans forte agitation et dans les 24 heures ; sinon elle doit être faite sous forme de sérum décanté et mis dans des ampoules de verres scellées. Toutes ces manipulations seront exécutées de façon absolument stériles.

Il faut éviter de pratiquer un test de NELSON en période de traitement tréponémicide ; les sérums chargés de pénicilline tuent les tréponèmes dans le tube témoin (pour remédier à cette toxicité de nombreux laboratoires ajoutent systématiquement de la pénicillinase) mais la toxicité du cyanure de mercure ne peut être levée.

- T.P.I. quantitatif

Le test de NELSON quantitatif se pratique sur une série de dilution du sérum jusqu'à la dilution limite donnant encore une immobilisation de 50 % des tréponèmes.

On exprime le résultat par le titre du sérum qui correspond comme pour les autres réactions quantitatives au dénominateur de la fraction de la dilution retenue comme encore positive. Mais comme dans la réaction qualitative la dilution du sérum est déjà de 1/10, on tient compte de la dilution finale. Par exemple : dilution limite 1/100 du tube initial = titre 1.000. Telles sont les habitudes en France. Mais dans d'autres pays on néglige la dilution initiale au 1/10 et le titre dans l'exemple donné est coté 100, au lieu de 1.000 . Aussi serait-il bon qu'une règle uniforme soit adoptée.

A propos du test de NELSON quantitatif, deux points méritent d'être soulignés (DEGOS) :

. "Le test de NELSON quantitatif donne souvent des résultats différents lorsque le même échantillon de sérum est soumis à des examens successifs, et ces variations sont encore plus fréquentes si les réactions sont pratiquées simultanément dans plusieurs laboratoires". Cette mauvaise reproductibilité du test de NELSON quantitatif dans les conditions de travail routinier incite bon nombres d'auteurs (FASQUELLE, DAGUET etc...) à ne tenir compte que de très larges variations de titre (de rapport 10, c'est à dire passage d'un titre 100 à un titre 1.000 par exemple).

FRIBOURG-BLANC et ses collaborateurs par contre ne partagent pas cette opinion et estiment que le T.P.I. dans des conditions techniques strictement définies est d'une reproductivité excellente et que des variations du simple au double (rapport 2), sont à retenir lorsque les 2 tests ont été effectués de manière satisfaisante

. Le système de cotation fait apparaître des chiffres en apparence très distants pour de très faibles variations d'anticorps : une différence d'une seule dilution par exemple, souvent difficilement appréciable, fait passer le titre de 800 à 1600.

c) T.P.I. sensibilisé par le lysozyme.

METZGER, HARDY et NEEL (1961) ont préconisé l'adjonction de lysozyme au T.P.I. dans le but de raccourcir la période d'incubation et de pratiquer la lecture dès la 6ème heure. Le lysozyme, présent dans certains tissus, les larmes, le blanc d'oeuf etc... modifierait la structure superficielle du tréponème, le "décaperait", sans atteindre sa vitalité et lui permettrait de mieux fixer les molécules d'anticorps. On s'est aperçu aussi que l'adjonction de lysozyme au milieu de survie, si on reste dans les délais normaux de lecture du test, permet d'accroître notablement sa sensibilité. Grâce à son emploi, on peut ainsi détecter des traces d'anticorps immobilisants qui autrement seraient passées inaperçues (FRIBOURG-BLANC).

Cependant, contrairement à FRIBOURG-BLANC et ses collaborateurs, certains sérologistes déconseillent l'emploi du lysosyme car, d'une part il ajoute une exigence supplémentaire de précision technique dans une méthode dont une des qualités essentielles était d'avoir été admirablement équilibrée par NELSON, avec les seuls réactifs strictement nécessaires, et d'autre part, il pourrait en modifier la spécificité.

Depuis 15 ans, le test de NELSON-MAYER, certes de technique délicate, nécessitant une parfaite rigueur d'exécution et des laboratoires spécialisés, a acquis

une situation priviligiée : d'une part, il est doué d'une très haute sensibilité, d'autre part et surtout, c'est actuellement la réaction la plus spécifique de la syphilis.

C'est le test de référence type auquel on fait appel pour tous les cas litigieux, pour éliminer les réactions faussement positives, dans tout bilan complet etc... L'apparition tardive de l'anticorps immobilisant au début de l'infection tréponémique lui enlève cependant toute valeur pour le diagnostic précoce. Mais la persistance souvent indéfinie de cet anticorps lors des phases latentes et tardives de la syphilis, confère au T.P.I. une grande valeur dans les cas d'infection cliniquement muette.

B) Recherche d'autres techniques plus simples

Des techniques plus simples ont été recherchées pour dépister l'immobilisine en particulier, la réaction au bleu de méthylène (B.J. ROSENAU et J.F. KENT) : le tréponème résiste à la coloration par le bleu de méthylène après incubation avec un sérum de syphilitique en présence de complément. Le test est donc négatif si les tréponèmes sont colorés, positif s'ils prennent la coloration. Cette réaction donnerait des résultats en corrélation étroite avec ceux du test d'immobilisation.

Serait à rapprocher de l'immobilisation, la lyse tréponémique dans les tubes du test de NELSON mis à incuber pendant un temps prolongé, en présence de complément ; l'immobilisation ne serait que le 1er temps d'un phénomène de PFEIFFER (LEBOEUF). Ce phénomène de PFEIFFER a été utilisé dans un test in vivo par

A. VAISMAN et A. HAMELIN (1960) : l'immunodisparition des tréponèmes dans le péritoine du cobaye. Une suspension de tréponèmes souche NICHOLS, obtenus à partir d'une orchite expérimentale du lapin (4 cc), à laquelle a été ajouté 1 cc de sérum à examiner, sont injectés dans le péritoine d'un cobaye ; 4 et 7 heures plus tard, on prélève un échantillon du liquide péritonal. Si dans les 2 prélèvements les tréponèmes sont restés nombreux, la réaction est négative ; si la réaction est positive, les tréponèmes ont presque toujours disparu dès le 1er prélèvement, toujours dans le second. Cette réaction donnerait des résultats en concordance parfaite avec le test d'immobilisation.

3°) REACTIONS UTILISANT LE TREPONEME PATHOGENE INACTIVE

Le test de NELSON étant d'exécution délicate et nécessitant l'entretien continu des tréponèmes sur le lapin, des essais d'autres réactions moins complexes furent tentés. L'entretien accéléré de la souche de NICHOLS de tréponèmes pathogènes servant au test de NELSON, dans les services pratiquant cette réaction, a mis à la disposition des expérimentateurs des suspensions de ces tréponèmes vivants ou tués. Cette source de tréponèmes a permis la recherche d'autres anticorps spécifiques pouvant être révélés par des techniques moins complexes que le T.P.I.

A) Le phénomène d'immuno-adhérence

En 1952, R.A. NELSON étudiant la phagocytose des tréponèmes par les leucocytes observa le phénomène d'immuno-adhérence. Les tréponémes sensibilisés par un anticorps en présence de complément, adhèrent aux globules

rouges humains et disparaissent de la suspension (T.P.I.A. = Immuno-Adhérence des Tréponèmes Pâles). Cette adhérence des tréponèmes vivants ou morts aux globules rouges est mise en évidence par le comptage des tréponèmes dans le surnageant après centrifugation.

L'antigène de l'immuno-adhérence n'a pas encore été isolé. Ses rapports avec l'antigène d'immobilisation sont mal définis. On sait par contre que cet antigène est commun à toutes les souches de tréponèmes pathogènes.

Malheureusement, cette méthode de détection d'anticorps antitréponémiques s'est avérée inutilisable en travail continu, du fait d'une grande fréquence de réactions non spécifiques rencontrées avec de nombreux lots de tréponèmes et de complément (DAGUET).

B) Les techniques d'agglutination

. En 1953, MOLEOD et MAGNUSON au Venereal Disease Experimental Laboratory, HARDY et HOLLANDER à l'université de J. HOPKINS et CAIN au Canada décrivirent des techniques d'agglutination des tréponèmes tués chimiquement, par les sérums de syphilitique (T.P.A.)

Trois antigènes au moins interviennent dans ces techniques d'agglutination :

- l'haptène de WASSERMANN
- un antigène thermolabile qui n'est peut être que la protéine de groupe
- un antigène thermostable non identifié.

Ces techniques séduisantes par leur simplicité, s'avérèrent inutilisables en pratique courante, en raison de l'agglutination spontanée de nombreuses suspensions de tréponèmes ou de leur agglutination, sous l'influence de

sérums de sujets non syphilitiques.

Malgré les progrès réalisés actuellement, les difficultés techniques rencontrées n'ont pu faire sortir ces réactions d'agglutination du domaine de la recherche.

C) Réactions de fixation du complément utilisant le tréponème pâle

. En 1955, H.J. MAGNUSON et J. PORTNOY décrivirent une technique de fixation du complément type KOLMER, utilisant un antigène constitué par une suspension de tréponèmes pathogènes souche NICHOLS, délipidée successivement par extraction acétonique et éthérée (T.P.C.F.). A. VAISMAN et A. HAMELIN (1961), ainsi que R. VACCARI et ses collaborateurs ont décrit une technique semblable, mais utilisant la même souche de tréponèmes désintégrés au moyen des ultrasons. Cet antigène correspondrait à une fraction thermolabile du tréponème pathogène et mettrait en évidence un anticorps antiprotéique très proche de l'anticorps détecté par un extrait de tréponème de culture souche REITER. Cet antigène s'est révélé nettement plus sensible et plus spécifique que la cardiolipine et l'antigène de REITER, se rapprochant sans l'égaler de la sensibilité du T.P.I. Malheureusement, cette technique n'a pas connu de larges débouchés en pratique, du fait de l'absence de stabilité de l'antigène délipidé, s'opposant à son emploi hors de son laboratoire d'origine.

Ainsi, mis à part le test de NELSON, ces diverses réactions à antigènes tréponémiques auxquelles on peut ajouter la réaction utilisant le phénomène de PFEIFFER

chez le cobaye, ne se sont pas imposées dans la pratique courante du sérodiagnostic de la syphilis. Par contre, depuis 1957, un nouveau test semble prendre de plus en plus d'ampleur : le test d'immunofluorescence.

D) Le test d'immunofluorescence (F.T.A. ou I.F.)

. Dès 1941, COONS décrivit un procédé permettant de rendre visibles les complexes antigènes-anticorps, ne dénaturant nullement ses propriétés immunologiques. En 1957, HARRIS, DEACON et leurs collaborateurs aux Etats Unis, réalisèrent une adaptation à la sérologie de la syphilis, de cette méthode d'immunofluorescence par un procédé indirect ; et ce sont BOREL et DUREL qui introduirent cette élégante méthode en France en 1959.

Il semble que plusieurs systèmes antigènes-anticorps entrent en jeu dans cette réaction : d'une part, l'anticorps antiprotéine de groupe, d'autre part, un ou plusieurs anticorps répondant à des fractions antigéniques polyosidiques spécifiques des seuls tréponèmes pathogènes.

L'indicateur fluorescent est constitué par le sérum d'un lapin préparé pour devenir riche en antigammaglobulines humaines et qui est conjugué à l'isocyanate de fluorescéine : ce sérum marqué antiglobuline est appelé "conjugué".

Le test consiste à fixer sur une lame une suspension de tréponèmes pathogènes (souche NICHOLS), à étaler sur ces tréponèmes le sérum à examiner dilué, puis après une courte incubation,à déposer sur cette préparation une goutte de "conjugué". Si le sérum examiné est syphilitique, à la lecture au microscope, en lumière ultraviolette avec des filtres spéciaux, les tréponèmes

apparaissent fluorescents. En effet, les anticorps de sérum syphilitique, qui sont des gammaglobulines se fixent sur les tréponèmes, et sont imprégnées à leur tour par les antigammaglobulines marquées du "congugué", ce qui provoque la fluorescence.

a) Expression des résultats de l'immunofluorescence :

Les résultats sont chiffrés d'après le degré de fluorescence des tréponèmes :

- vaguement visible = -
- faiblement fluorescent = +
- modérément " = ++
- fortement " = +++
- très fortement " = ++++

Le problème capital est de préciser les critères limites qui permettent de considérer la réaction comme positive. Dans le test qualitatif d'immunofluorescence avec du sérum dilué au 1/200 (F.T.A. 200), la codification en usage dans beaucoup de pays est celle de DEACON :

- , ± , + = réaction négative
- ++ " douteuse
- +++, ++++ = " positive

L'immunofluorescence quantitative est effectuée sur des sérums dilués suivant une progression de 3 à partir de la dilution initiale en général à 1/200 de la réaction qualitative (1/600 - 1/800 - 1/5 400 ... etc) Le titre est le dénominateur de la fraction de la dilution limite qui a produit une fluorescence franche des tréponèmes ; par exemple

F.T.A. positif à 1/16.200 = titre 16.200

Tout comme l'immunofluorescence qualitative, l'immunofluorescence quantitative est soumise aux mêmes

influences des réactifs et des facteurs techniques que nous verrons ultérieurement. Elle a cependant une valeur plus grande que celle-ci, et elle devrait pour certains toujours la compléter. Les examens répétés avec un même échantillon de sérum donnent des résultats beaucoup plus concordants qu'en NELSON quantitatif (réaction plus reproductible). Mais comme pour le NELSON quantitatif, il faut savoir qu'une variation d'une dilution donne des titres apparemment très distants (par exemple 1.800 et 5.400), alors qu'ils ont pratiquement la même signification.

b) Valeur de cette méthode :

Jusqu'à présent, c'est la seule méthode utilisant le tréponème pathogène mort, qui soit utilisée couramment.

Les avantages de cette réaction sont évidents : l'immunofluorescence est une réaction rapide, facile à exécuter, et peu coûteuse. Elle ne nécessite pas l'entretien constant du tréponème sur le lapin par le laboratoire, puisqu'elle utilise le tréponème mort, évitant par la même occasion les risques de contamination accidentelle du personnel. Les sérums à examiner n'ont pas nécessairement à être stérils (sauf s'ils doivent être conservés plus de 24 heures à température ordinaire) ils peuvent être troubles ou hémolysés, on n'a pas à craindre le risque de toxicité vis à vis des tréponèmes en survie.

De toutes les réactions sérologiques actuellement connues, c'est la première à se positiver au cours de l'infection tréponémique, dès le 10ème jour du chancre ; les taux d'anticorps les plus élevés sont atteints au

cours de la période secondaire ou tardive, et cette réaction étant d'une extrême sensibilité, les titres peuvent atteindre 100.000 (1 goutte de sérum dans 5 litres d'eau). Sur l'évolution des anticorps lors des syphilis non traitées, aux phases latentes et tardives symptomatiques, les données actuelles sont contradictoires : selon les uns, les anticorps détectés par l'immunofluorescence persisteraient indéfiniment, pour d'autres ils disparaitraient spontanément chez un nombre important de malades, même non traités.

Mais à côté de tous ces avantages, c'est une réaction qui présente aussi des inconvénients. En effet de nombreux facteurs influant très grandement sur la sensibilité et sur la spécificité de la réaction, varient entre les mains des différents utilisateurs :

1) la qualité de la suspension antigénique tout d'abord ; même préparées dans les mêmes conditions, les différentes suspensions du commerce présentent souvent des variations de sensibilité et de spécificité, restreinte mais non négligeables. On a tenté d'accroitre la spécificité de la réaction d'I.F. en cherchant à détruire l'antigène protéique de groupe, avec l'espoir de ne laisser subsister que les fractions antigéniques polyosidiques spécifiques du seul tréponème pathogène. Divers essais de traitement des tréponèmes pathogènes par des agents de dénaturation des protéines (agents physiques, chimiques, enzymes) ont été tentés, sans obtenir une destruction sélective de la protéine. Par contre, dans le même but il semble qu'une amélioration ait été apportée par l'immunofluorescence absorbée (F.T.A. - A.B.S.) : en diluant le sérum à examiner dans une suspension ultrasonnée de tréponéme de REITER, on absorbe les anticorps antiprotéine

de groupe ; ainsi seuls restent en solution les anticorps spécifiques des tréponèmes pathogènes qui serviront à la réaction d'I.F. On obtient ainsi, sans alourdir la technique d'une part, une spécificité qui dans l'état actuel de nos connaissances parait excellente, et d'autre part un accroissement de la sensibilité, puisque les sérums peuvent être examinés au 1/50 ou même au 1/10 (FRIBOURG-BLANC).

2) La qualité du sérum conjugué antiglobuline. Jusqu'à présent la préparation de ce sérum "conjugué" est demeurée très empirique. De très nombreuses tentatives de purification de ces sérums ont été tentées pour éliminer les fluorescences dites non spécifiques ; mais actuellement encore les produits obtenus sont d'activité très variables d'un lot à l'autre. De plus, selon les produits, et selon les auteurs, ce sérum est utilisé pur, ou dilué à 1 pour 40, à 1 pour 200... etc.

3) La dilution du sérum à examiner. Il s'agit là d'un problème capital puisque 2 à 3 % des sérums de sujets ne présentant aucun signe de syphilis donnent une positivité de ce test, lorsque le sérum est employé pur ou peu dilué, due semble-t-il à la fixation d'anticorps, "naturels" élaborés vis-à-vis d'un antigène polyosidique, commun à Treponema pallidum et aux tréponèmes saprophytes.
Mais cette posivité n'atteint jamais de titres quantitatifs élevés 150 au maximum, peut être même exceptionnellement 300, mais jamais plus. La dilution initiale de 200 préconisée par DEACON pour l'immunofluorescence qualitative (F.T.A. 200) semble être considérée comme la dilution optimale, permettant de réduire au minimum les

positivités non spécifiques, et permettant en même temps de mettre en évidence les faibles posivités vraiment spécifiques dans les sérums de sujets syphilitiques. Mais certains sérologistes utilisent encore des dilutions initiales différentes 1/100 - 1/150.

La plupart des sérologistes estiment que, comparé au test de NELSON-MAYER :

- le FTA 200 a une sensibilité et une spécificité défaillante dans 5 % des cas,
- le FTA-ABS représente un progrès par rapport au FTA-200.

En effet, sa spécificité est inférieure à celle du T.I.T. dans 3 % des cas, par contre sa sensibilité est supérieure dans 2 % des cas (DAGUET).

Toutes ces données rendent indispensables une standardisation des réactifs et une normalisation des conditions techniques d'exécution, pour que cette réaction puisse être correctement réalisée. Aussi, à l'heure actuelle, est-il impossible de considérer le FTA comme une méthode de référence susceptible de remplacer le T.P.I. Une fois bien normalisée, un jour peut être cette réaction servira de dépistage comme le préconise FRIBOURG-BLANC.

c) Immunofluorescence sur sang desséché

Cette microméthode préconisée par VAISMANN, HAMELIN et GUTHE (1963) sur des rondelles calibrées de papier CANSON retiendrait tout particulièrement l'intérêt de l'O.M.S. pour ses enquêtes sérologiques sur de vastes collectivités éloignées des centres de diagnostic équipés.

CHAPITRE 2

REACTIONS SEROLOGIQUES UTILISEES ET INTERPRETATION DE LEURS RESULTATS

Après avoir vu l'évolution des réactions sérologiques de la syphilis depuis WASSERMANN jusqu'à nos jours, voyons quelles sont les réactions actuellement employées, et quelle est l'interprétation des résultats qu'elles fournissent.

I/ - REACTIONS ACTUELLEMENT UTILISEES

Certes, la sérologie de la syphilis dans son ensemble compte une centaine de réactions, mais quelques unes d'entre elles seulement sont utilisées couramment. Les réactions demandées dépendent des problèmes posés par la clinique.

Pour le dépistage systématique de la syphilis, obligatoire avant le mariage, pendant les grossesses, pour les travailleurs étrangers, les naturalisations, pour les nourrices, les gardiennes d'enfants, les donneurs de sang et les détenus, les réactions de base essentielles sont toujours représentées par les réactions cardiolipidiques. Par arrêt du 9 décembre 1952, la loi française prévoit 2 réactions obligatoires au sérum chauffé, l'une d'hémolyse, l'autre de floculation, et en cas de discordance une 3ème réaction dont le choix est laissé au laboratoire. La réaction d'hémolyse habituellement pratiquée est le

KOLMER-cardiolipide, celle de floculation le KLINE ou le V.D.R.L. Les réactions de KLINE et du V.D.R.L. donnant des résultats semblables, certains laboratoires pratiquent soit l'une, soit l'autre, d'autres associent les 2. Toutes ces réactions cardiolipidiques explorent le même système antigène-anticorps : l'avantage de ces batteries de réactions est d'éviter les causes d'erreurs fortuites et de mieux apprécier la valeur d'une réaction faiblement positive ou douteuse.

Pour le dépistage de la syphilis, certains laboratoires adjoignent aux réactions cardiolipidiques une méthode explorant un autre système antigène anticorps : le KOLMER REITER, certes d'exécution un peu plus délicate mais dont la positivité est plus précoce et souvent plus durable, que celle des réactions de réagine.

- Le test de NELSON est la réaction spécifique de référence qui devra figurer, dans tous les cas litigieux, pour éliminer les réactions faussement positives, dans les suspicions de la syphilis congénitale, dans tout bilan complet etc... Par contre, sa technique délicate, son prix de revient élevé ne permettent pas de le faire figurer dans les réactions sérologiques systématiques.

- Le test d'immunofluorescence présente une particularité intéressante : de toutes les réactions actuellement connues, c'est la première à se positiver au cours de l'infection tréponémique. Outre cet avantage capital on l'utilise aussi comme réaction de contrôle, pour suivre l'évolution d'une syphilis traitée ou pour établir un bilan complet de la maladie. Il semble que cette réaction rapide et facile à exécuter, puisse, une fois

bien standardisée, faire partie des réactions de dépistage systématique, comme le préconise FRIBOURG-BLANC.

- Les réactions quantitatives ne sont pratiquées que sur la demande du médecin. Elles précisent le taux réel d'anticorps dans les sérums dont la positivité à déjà été affirmée par les réactions qualitatives. Elles sont essentiellement utilisées pour suivre l'évolution d'une syphilis connue ; mais comme nous l'avons déjà vu, il ne faudra pas attacher une trop grande importance aux variations minimes de taux observées à des examens successifs. Ces réactions quantitatives peuvent présenter un intérêt aussi lors des syphilis secondaires ou tardives, avec des sérums hyperpositifs, présentant "le phénomène de zone". Ces sérums donnent pas excès d'anticorps des réactions paradoxalement négatives avec les réactions qualitatives surtout de floculation, rarement avec celles d'hémolyse - d'où l'intérêt d'associer les deux -. Mais quand on dilue le sérum (réaction quantitative), la réaction devient positive.

L'étude quantitative peut se pratiquer sur toutes les réactions étudiées. Cependant, pour que les résultats successifs des réactions quantitatives obtenus au cours du temps puissent être comparés, il est indispensable d'utiliser une technique très reproductible, autrement dit présentant le maximum de simplicité. C'est la réaction de KLINE qui répond le mieux à ces critères et parmi les réactions au sérum dilué, c'est l'une des plus utilisée.

Rappelons enfin qu'il faudra interpréter avec réserve les résultats quantitatifs des tests de NELSON et

d'immunofluorescence dont les écarts de titre sont en apparence très grands, pour des variations minimes d'anticorps.

- Récemment DUREL, BOREL, FRIBOURG-BLANC et NIEL, à l'appui de dépistage systématique, portant sur l'examen de 16.000 sérums et montrant 1,5 % de positivités cardiolipidiques alors que l'immunofluorescence confirmée par le T.I.T. en décelait 3 % ont préconisé le schéma sérologique suivant :

1) "En pratique courante de dépistage systématique de la syphilis, le couplage de 2 réactions :

+ une réaction de floculation, le KLINE ou le V.D.R.L.
+ le test d'immunofluorescence (I.F.) ensuite. Tous les sérums positifs à la réaction de floculation seront examinés quantitativement en I.F. Les sérums négatifs seront examinés qualitativement à l'I.F. pour saisir un début de syphilis (l'immunofluorescence devance les réactions de réagine) ou un antécédent de syphilis (l'immunofluorescence survit à la disparition des réagines). Seuls les sérums trouvés positifs à l'I.F. qualitative seront examinés quantitativement.

S'il reste malgré tout des cas litigieux, le test de NELSON interviendra pour apporter la décision.

2) Pour la surveillance d'un syphilitique avéré et le contrôle de l'efficacité thérapeutique, le couplage de :

+ l'I F quantitative
+ le test de NELSON quantitatif

Ces 2 réactions s'épaulent et se complètent. Leur dissociation implique le contrôle et évite ainsi l'erreur matérielle grossière".

Si le schéma de surveillance d'un syphilitique avéré, entièrement à l'aide des réactions spécifiques n'a que peu d'adeptes, beaucoup d'auteurs considèrent que la sérologie cardiolipidique quantitative, beaucoup plus simple apporte pratiquement autant de renseignements que les réactions spécifiques quantitatives (DUVERNE et GOGUE), par contre le schéma de dépistage systématique parait simple et logique, mais actuellement irréalisable, étant donné le manque de standardisation de l'I.F.

- En résumé, dans l'état actuel de nos connaissances, la plupart des auteurs opèrent de la façon suivante (DEGOS) :

a) pour les réactions systématiques et pour le diagnostic d'une syphilis récente :

- réactions classiques (KOLMER, KLINE...) et, en cas de résultats douteux, dissociés ou ne concordant pas avec la clinique,
- contrôle des réactions classiques (éventuellement par un autre laboratoire)
- T.I.T. et I.F.

b) pour le bilan d'une syphilis ancienne et pour la détection d'une syphilis congénitale :

- réactions classiques
- T.I.T. et I.F.

c) pour suivre l'évolution d'une syphilis en cours de traitement, ou après arrêt du traitement :

- réactions classiques
- T.I.T. et I.F.
- Réactions quantitatives (KLINE, KOLMER, NELSON, I.F.)

II - LA SEROLOGIE DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Toutes les réactions applicables au sérum peuvent être effectuées sur le L.C.R., sauf les réactions d'hémolyse au sérum frais. Comme le L.C.R. ne renferme pas de complément, il est inutile de le chauffer avant de l'utiliser pour une réaction. Par contre, le chauffage pendant 10 minutes à 56° est recommandé avant d'exécuter la réaction de KLINE.

Dans la très grande majorité des cas, les anticorps sont présents simultanément dans le L.C.R. et dans le sérum, et chez un même malade le taux d'anticorps du sérum est toujours supérieur à celui du L.C.R. ; aussi l'examen sérologique du L.C.R. ne se justifie-t-il qu'après constatation d'anticorps spécifiques dans le sérum.

Autrefois, la faible concentration du L.C.R. en réagine obligeait à utiliser une quantité notablement supérieure de L.C.R. (environ 5 fois plus), à celle que l'on utilisait dans le cas du sérum sanguin. Maintenant, grâce à l'accroissement de la sensibilité de ces réactions, cette précaution ne s'impose plus on utilise exactement la même quantité de sérum que de L.C.R.
D'autre part, ces réactions de réagine, surtout celles de floculation, donnaient lieu fréquemment au phénomène de zone dans le sérum par excès d'anticorps, alors que le L.C.R. correspondant, moins riche en anticorps ne

subissait pas ce phénomène. C'est ainsi que, dans le passé on a cru à des positivités parfois plus fortes dans le L.C.R. que dans le sérum, propos infirmés ultérieurement par la sérologie quantitative.

III - INTERPRETATION DES RESULTATS DE LA SEROLOGIE

Après avoir vu quelles sont les réactions sérologiques utilisées, voyons quelle est actuellement l'interprétation des résultats de cette sérologie, quels sont les renseignements que l'on peut en tirer, quelles en sont les limites.

Voyons tout d'abord qu'elle est l'évolution de la sérologie au cours des divers stades de la syphilis.

1°) EVOLUTION SEROLOGIQUE DE LA SYPHILIS NON TRAITEE

- La réagine apparait en moyenne 5 à 6 semaines après l'inoculation du tréponème, c'est à dire 15 à 21 jours environ après le début du chancre. Son titre va croître plus ou moins, atteignant son maximum en fin de période secondaire ou en période tertiaire. Les taux vont ainsi se maintenir élevés pendant une durée moyenne de 2 ans. En période tertiaire, pour des raisons individuelles ou immunologiques (variation de la qualité des anticorps, variation d'avidité), le titre reste, soit très élevé, pouvant alors donner lieu au phénomène de zone, soit bas. Enfin dans un pourcentage non négligeable de cas, la réagine va disparaître complétement.

A titre indicatif, les taux les plus élevés de dilution (que l'on rencontre en période tertiaire) et auxquels la réagine peut encore être décelée sont de 512, 1024 ; mais ces cas sont très rares et le plus souvent le titre s'établit aux alentours de 1/32, 1/64.

- L'anticorps anti-REITER a une cinétique proche de la réagine, mais présente une courbe un peu plus étalée. En effet, il apparait avant la réagine (immédiatement après l'anticorps d'immunofluorescence) et persisterait un peu plus longtemps qu'elle. Les taux les plus élevés atteignent des taux similaires à ceux de la réagine (1/64, 1/128). Avec cette réaction, le phénomène de zone est négligeable.

- L'anticorps de l'immunofluorescence est décelable avant la réagine et avant l'anticorps antiprotéine de groupe. C'est le premier à apparaitre, il est decelable au tout début de la période primaire, vers le 10ème jour du chancre. Il semble que les titres les plus élevés soient atteints en période secondaire et se situent souvent aux environs de 30 à 50.000. Sur l'évolution des anticorps fluorescents au cours des syphilis tardives, les données actuelles sont contradictoires ; selon les uns les anticorps persisteraient indéfiniment, pour d'autres ils disparaitraient spontanément chez un nombre important de malades, plus tardivement cependant que la réagine.

- L'immobilisine de NELSON est le dernier anticorps à apparaître. Il n'est décelable qu'en période secondaire, quelquefois même tardivement.

Son titre ne va cesser de croître pour atteindre des valeurs élevées en période tertiaire. Les titres supérieurs à 2.000 sont fréquents. Cet anticorps sera le plus souvent décelable jusqu'à la mort (intérêt pour le diagnostic tardif). Il est cependant d'authentiques cas de syphilis tardives, très rares certes, où le test de NELSON

est négatif, tels les cas rapportés par les auteurs Marseillais, TEMINE, TRAMIER et PRIVAT, aux Journées Nationales de Dermatologie et de Syphiligraphie d'Octobre 1964 à Marseille.

2°) EVOLUTION SEROLOGIQUE DE LA SYPHILIS TRAITEE

L'évolution sérologique est radicalement opposée selon que la syphilis est traitée précocement ou pas. En effet, la vitesse d'élimination des anticorps est sensiblement proportionnelle au temps d'évolution de la syphilis au moment du traitement. Aussi y a-t-il intérêt, tant du point de vue clinique que sérologique à entreprendre le traitement le plus rapidement possible.

A) Syphilis traitée précocement

Une syphilis traitée dans les premiers jours suivant le début du chancre, avant que les anticorps ne soient décelables (phase dite présérologique) restera définitivement séro-négative.

Si le traitement est instauré en pleine période primaire, alors que les anticorps ne font qu'apparaître, ceux ci seront rapidement éliminés en quelques semaines. La disparition des anticorps se fera dans l'ordre inverse de leur apparition, les derniers apparus seront les premiers éliminés.

Notons qu'en début de traitement, on peu voir une augmentation passagère du titre des anticorps en raison de la libération passive d'antigènes tréponémiques par la thérapeutique tréponémicide, et ce n'est qu'ensuite qu'on assiste à une chute de la courbe sérologique prouvant la destruction de la source d'antigènes (R. PAUTRIZEL)

B) Syphilis non traitée précocement

Les traitements intenses avant l'apparition de l'immobilisine de NELSON peuvent conduire à une négativation sérologique totale. Après apparition d'un test de NELSON positif, les chancres diminuent, et lorsque l'immobilisine atteint un titre supérieur à 200, les possibilités de négativation sont infimes.

Aussi un traitement institué en période secondaire fera régulièrement disparaitre la réagine, puis l'antiprotéine de groupe en 6 à 18 mois (la disparition des anticorps se fait dans l'ordre inverse du cas précédent), mais l'anticorps immobilisant persistera pendant 2 à 3 ans et parfois même ne sera jamais totalement éliminé.

Un traitement instauré pendant la phase de syphilis latente pourra dans une moitié des cas faire disparaître la réagine et l'antiprotéine de groupe en 2 à 3 ans, dans l'autre moitié, la réagine persistera indéfiniment ("B.W. irréductible"). Dans la majorité des cas l'anticorps immobilisant ne sera jamais totalement éliminé. Nous verrons ultérieurement quelle peut être la signification de ces sérologies irréductibles.

Selon le moment où la sérologie est pratiquée, on comprend que les résultats des différentes réactions puissent être non concordants et que l'on puisse avoir toutes les combinaisons possibles. Aussi est-il indispensable de ne pas interpréter les résultats du laboratoire dans l'absolu, mais en étroite relation avec le contexte clinique.

Connaissant la cinétique des anticorps au cours de la syphilis traitée et non traitée, voyons quels sont les

enseignements pratiques que l'on peut tirer de la sérologie.

- Tout d'abord dans un but diagnostique, pour répondre à la question : Y a-t-il ou pas syphilis ?

- Ensuite dans un but pronostique : une fois la syphilis dépistée, quels sont les critères dont nous disposons pour juger de l'efficacité de la thérapeutique, de la conduite à tenir dans la surveillance des syphilitiques ?

3°) VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA SEROLOGIE

Disons tout de suite que les résultats doivent être interprétés avec rigueur. La mise en équation : sérologie positive = syphilis : sérologie négative = absence de syphilis, entrainerait des erreurs grossières.

A) Valeur diagnostique d'une sérologie positive

a) Problème des réactions faussement positives

Le dépistage systématique de la syphilis s'effectue toujours à l'aide des réactions cardiolipidiques. Nous avons vu la très longue énumération de causes possibles de fausses posivités, tant passagères que chroniques. Actuellement, avec l'emploi des réactions bien standardisées, utilisant des antigènes à base de cardiolipide, leur fréquence a nettement diminuée. Elle est diversement appréciée par les auteurs 1/25.000 pour FASQUELLE et DAGUET, 2/100 pour FRIBOURG-BLANC. Certes, la pratique du test de NELSON a permis de rattacher à une syphilis sérologique ou à une tréponématose autre que la syphilis, des cas qui autrefois auraient probablement été rangés parmi les fausses réactions. Ainsi au fur et à mesure que se multiplient les possibilités de contrôler la valeur de la sérologie classique, le domaine des réactions faussement positives semble se rétrécir.

De toute façon, actuellement toute sérologie de dépistage positive, en l'absence de signes cliniques est contrôlée par un test de NELSON.

A côté des réactions cardiolipidiques faussement positives, la question qui se pose est celle de la spécificité des tests de NELSON et d'immunofluorescence. Certes, des immunofluorescences faussement positives sont décrites à des taux de dilution du sérum bas, mais par contre jusqu'à présent le test de NELSON n'a jamais été en défaut et reste le test de référence : un test de NELSON positif permet d'affirmer sans réserve semble-t-il que le malade a été contaminé à un moment donné de son existence (syphilis ou autre tréponématose).

b) Autres tréponématoses

Le problème des autres tréponématoses (Pian, Pinta, Bejel etc...) sévissant en particulier dans certaines régions tropicales n'est pas encore résolu. En effet les agents responsables de ces affections s'apparentent étroitement et même pour certains, s'identifieraient à Treponema pallidum. Immunologiquement ces tréponématoses ne peuvent être distinguées l'une de l'autre : on retrouve dans chacune d'elles tous les différents anticorps à l'origine du sérodiagnostic de la syphilis (réagine, antiprotéine de groupe, anticorps spécifiques du tréponème pathogène y compris l'immobilisine). Jusqu'à présent aucune différence importante n'a pu être établie entre les agents pathogènes des différentes tréponématoses et sur le plan sérologique il est impossible de différencier ces tréponématoses de la syphilis : les réactions croisées sont totales qualitativement et quantitativement indissociables.

Ce problème du diagnostic différentiel entre syphilis et pian se pose chez les étudiants et les travailleurs originaires des régions tropicales, surtout d'Afrique. Ces sujets présentant une sérologie classique et nelsonienne positives, en dehors de tout signe de syphilis, sont souvent considérés comme atteints de syphilis latente et traités comme tels, alors qu'en réalité ils sont porteurs uniquement d'un pian sérologique. Or ces deux maladies sont fort différentes et de tels traitements sont, d'une part le plus souvent injustifiés pour de tels signes uniquement sérologiques, d'une maladie qui ne présente nullement un caractère de danger social ou individuel, et d'autre part nocifs puisque le traitement pénicillé augmente souvent le taux des anticorps.

On recherchera chez ces sujets la notion de pian dans l'enfance et la présence sur la peau de taches plus claires ou dyschromiques nettement limitées, que souvent les sujets eux-mêmes tiennent pour des reliquats de pian. Chez eux, l'abstention thérapeutique sous contrôle périodique doit être la règle (G. SOLENTE)

c) Problème de la sérologie positive du nouveau-né

Chez le nouveau-né, une sérologie positive doit être interprêtée avec prudence, car elle peut avoir plusieurs significations Disons tout de suite que le terme de syphilis héréditaire est à banir, car la syphilis n'est sûrement pas une maladie héréditaire au sens strict du terme, mais une maladie congénitale (l'hypothèse émise de transmission héréditaire de la syphilis par le granule spirochétogène inclus dans le spermatozoïde lors de la fécondation n'a jamais été démontrée).

Il est généralement admis que le tréponème ne traverse les villosités choriales qu'après le 5ème mois de grossesse. Ce n'est donc qu'après ce terme que le foetus peut être infecté (et commence à élaborer ses propres anticorps, encore que l'aptitude du foetus à fabriquer des anticorps soit souvent controversée par bon nombre d'auteurs). Aussi la présence d'anticorps circulants à la naissance peut avoir une signification double :

1) Il peut s'agir d'un simple transfert passif d'anticorps maternels à l'enfant, sans infection de ce dernier. L'enfant n'ayant reçu que les anticorps de la mère traitée les éliminera progressivement à la naissance. En pratique, les réagines disparaissent en un à 2 mois environ. Les immobilisines disparaitront plus lentement en 5 ou 6 mois, parfois beaucoup plus lentement (10 mois dans un cas DUREL et PAYENNEVILLE). Cette élimination progressive et spontanée sera suivie avec les réactions quantitatives répétées au minimum le 3ème et le 6ème mois. Ainsi lorsque la mère a été correctement traitée pendant la grossesse, n'y a-t-il pas lieu de conclure à une syphilis congénitale sur la simple constatation d'une sérologie positive à la naissance. C'est le cas de beaucoup le plus fréquent. SHAFFER et COURVILLE ont ainsi noté 92 cas de négativation spontanée sur 100 enfants présentant à la naissance une sérologie positive.

2) Cas beaucoup plus rare, la mère étant atteinte de syphilis primosecondaire non traitée, le foetus a pu être contaminé par le tréponème pâle après le 5ème mois. Le foetus aura cependant reçu les anticorps éléborés par sa mère ; après la naissance le taux de ces anticorps va décroître, puis au bout de quelques mois va remonter

(élimination des anticorps maternels, puis élaboration d'anticorps par l'enfant). Là encore, seule l'évolution sérologique quantitative est capable de nous renseigner. Il est à noter, en outre, qu'une sérologie négative à la naissance ne permet pas d'éliminer une syphilis congénitale en cas de contamination foetale tardive, voire au cours de l'accouchement seulement. C'est la répétition des examens qui montrera l'apparition secondaire de la spécificité. Comme pour la syphilis primo-secondaire de l'adulte, c'est la réaction d'I.F. qui apportera les renseignements les plus rapides (R. TOURAINE)

Donc, contrairement aux affirmations de REIN et KOSTANT (1953) il est impossible de différencier par le seul examen sérologique pratiqué à la naissance, l'enfant syphilitique, de l'enfant sain possédant seulement des anticorps transmis. Seuls des examens sérologiques quantitatifs répétés permettront de faire la différence.

En résumé, en dehors du cas bien particulier du nouveau-né une sérologie positive contrôlée par un test de NELSON permet de conclure à l'existence d'une tréponématose et en l'occurence dans nos pays au moins à une syphilis.

Une sérologie positive est l'élément diagnostique majeur de la syphilis primaire à la phase sérologique, de la syphilis secondaire et des syphilis tertiaires cutanées et viscérales. Elle peut être la seule à pouvoir déceler une syphilis latente, d'où l'importance des examens systématiques

Mais cette sérologie n'est constamment positive qu'au 2ème stade de la syphilis primaire et à la période

secondaire de la maladie ; aussi comme nous allons le voir, une sérologie négative ne doit pas toujours faire rejeter le diagnostic de la syphilis.

B) Interprétation d'une sérologie négative pour l'établissement d'un diagnostic.

a) A la phase initiale de la syphilis toutes les réactions sont négatives. Dans les cas habituels, la sérologie devient positive entre le 10ème et le 25ème jour du chancre, dans l'ordre suivant :

- Test d'immunofluorescence, suivi de peu par KOLMER-REITER
- Réactions classiques plus ou moins dissociées au début
- Test de NELSON qui ne se positive souvent que 3 semaines en moyenne après les autres réactions.

Mais dans certains cas cette phase pré-sérologique de la syphilis se prolonge bien au-delà du 25ème jour. Ce retard de virage des séro-réactions est souvent dû à une antibiothérapie, soit générale, instituée pour une infection intercurrente pulmonaire ou autre, parfois à tort à titre préventif à la suite d'un rapport suspect, soit locale par l'emploi d'une pommade appliquée après l'acte sexuel ou sur un chancre méconnu.

Ces syphilis modifiées par les traitements risquent fort de passer inaperçues et d'évoluer sous forme de syphilis latente asymptomatique. En effet si le chancre apparait, souvent on ne retrouve pas de tréponèmes à sa surface, la sérologie est négative pendant plusieurs mois et l'absence de lésions primo-secondaires est fréquente.

Ce danger de la syphilis masquée s'applique particulièrement au traitement des blennorragies, souvent streptomycino-résistantes, par les antibiotiques communément utilisés (tétracycline, terramycine... etc) qui ont comme la pénicilline une activité tréponémicide. Ce mode de traitement doit imposer une surveillance clinique et sérologique stricte et prolongée. Il faut exiger des examens sérologiques systématiques le jour où l'antibiothérapie est instituée, puis 1 mois, 3 mois et 6 mois plus tard (R. DEGOS)

b) A la phase secondaire de la syphilis, il est tout à fait exceptionnel d'observer des réactions sérologiques négatives. Certes, il existe la possibilité d'un "phénomène de zone" qui en pratique ne concerne que les réactions de floculation.

Mais les réactions quantitatives (dilution du sérum) et surtout le test de NELSON corrigent cette anomalie.

Plus déroutant est le comportement sérologique de la syphilis maligne précoce ; ce type particulier est très rare de syphilis secondaire ulcéro-crouteuse avec atteinte souvent importante de l'état général, contraste avec la faible positivité des examens sérologiques.

c) A la phase tardive de la syphilis, les réactions sérologiques classiques peuvent être négatives, en dehors de tout phénomène de zone. On connaît depuis longtemps l'existence de syphilis tertiaires ou latentes, avec réactions d'hémolyse et de floculation négatives. Ces sérologies, même en dehors de tout traitement tréponémicide, peuvent se négativer tardivement sans qu'aucune explication puisse être donnée à cette éventualité. Cette constatation a été à l'origine de la méthode de "réactivation

sérologique" basée sur le fait que de faibles doses d'arsénobenzol ou quelques injections de cyanure peuvent positiver ces réactions. Cette méthode qui a surtout été utilisée pour s'assurer de la guérison d'une syphilis ancienne est pratiquement abandonnée. En dehors du risque qu'elle fait courir de réactiver des lésions viscérales et nerveuses, elle a perdu de son intérêt depuis le recours aux tests de NELSON et d'immunofluorescence (R. DEGOS)

Ces deux derniers tests sont-ils sans failles ? Peut-on voir d'authentiques syphilis avec sérologie classique, test de NELSON et d'immunofluorescence totalement négatifs ? La question a surtout été discutée en ce qui concerne les syphilis aortiques et nerveuses. Bon nombre d'auteurs (DEGOS et coll., TEMINE, TRAMIER, PRIVAT ...etc) pensent que de tels cas de syphilis entièrement séronégatives, certes exceptionnels, peuvent se rencontrer. Dans cette éventualité, une dernière méthode pourrait selon certains auteurs apporter un supplément d'information : le Luotest.

Le luotest n'est pas une réaction sérologique, mais allergique, mettant en évidence par l'injection intradermique d'une suspension de Treponema pallidum tués (luétine, pallidine etc...) un état d'allergie de type retardée, comparable à celle des tuberculeux pour la tuberculine.

Dans les formes latentes asymptomatiques de la syphilis, au cours desquelles l'organisme héberge des tréponèmes virulents sans lésions apparentes, l'hypersensibilité cutanée est inconstante et toujours atténuée. L'hypersensibilité est maximale à la période tertiaire où

l'on trouve des lésions gommeuses, dont l'étendue parait disproportionnée par rapport au nombre de tréponèmes qu'on y décèle.

Comme cette allergie persiste en principe toute la vie, que le sujet ait été guéri ou non (J. PILLOT) pour certains auteurs, le luotest ne serait pas à négliger sur le plan du diagnostic dans les formes tardives de syphilis.

Il s'agit là, encore d'un terrain de spéculation dont les observations sont restreintes. Cependant, bien qu'en principe ce test soit négatif chez tous les sujets sains, on est en droit de douter de sa spécificité absolue ; et il parait actuellement difficile de poser le diagnostic de syphilis entièrement séro-négative sur la seule constatation d'un luotest positif.

En résumé, sauf dans de très rares cas qui restent l'exception, la sérologie apporte des renseignements décisifs en matière de diagnostic pour affirmer ou infirmer la syphilis (peut être pas toujours dès le 1er examen, parfois seulement grâce à la répétition ultérieure de ceux-ci. Par contre, nous allons voir que sur le plan pronostique, il en est tout autrement.

4°) VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SEROLOGIE

C'est un problème qui a fait couler beaucoup d'encre et qui est encore loin d'être résolu. A l'heure actuelle, autant la sérologie fournit des renseignements rarement discutables en matière de diagnostic, autant ces renseignements doivent être interprétés avec beaucoup de

réserves lorsqu'il s'agit d'interpréter les courbes sérologiques quantitatives, pour apprécier l'allure évolutive de la maladie, l'action de la thérapeutique et à fortiori la guérison.

Voyons tout d'abord qu'elle est la signification à donner aux courbes sérologiques dressées d'après les réactions quantitatives.

A) Valeur des courbes sérologiques quantitatives

Il semble être admis par tous les auteurs qu'une courbe sérologique progressivement décroissante, après un traitement antisyphilitique valable, est de bon pronostic puisque correspondant à la diminution parallèle des anticorps, et par là-même, à la diminution de la sollicitation antigénique.

Mais cette opinion n'est pas valable dans l'absolu. R. DEGOS en particulier incite à la prudence en écrivant qu'"une courbe sérologique progressivement décroissante n'est pas l'indice certain de l'efficacité thérapeutique permettant l'arrêt d'un traitement de courte durée". Les malades ne sont pas obligatoirement à l'abri des rechutes et doivent continuer à être surveillés périodiquement, tant du point de vue clinique que sérologique, le plus longtemps possible. Cette surveillance devrait s'exercer au moins tous les mois jusqu'à négativation, puis tous les 3 mois pendant la 1ère année, une fois à deux fois par an ensuite.

B) Rechutes

Les rechutes sont surtout le fait des syphilis secondaires traitées tardivement (plus une syphilis primo-secondaire est traitée tardivement, plus les chances de

rechutes sont grandes).Quand elles se produisent, elles apparaissent presque toujours dans les 6 premiers mois. Cette rechute peut être uniquement sérologique, appréciée par l'élévation progressive et persistante de la courbe sérologique. Elle précède habituellement la rechute clinique.

Il convient d'ailleurs de se méfier des fluctuations des réactions quantitatives sans manifestations cliniques. Elles peuvent être dues en effet à des causes intercurrentes étrangères à la syphilis, telles que vaccinations, maladies infectieuses... etc, toute cause stimulant les défenses immunitaires de l'organisme (JOULIA et TEXIER). REBOUL (1965) obtient ainsi expérimentalement, des réactivations des réactions sérologiques classiques après 3 vaccinations antivarioliques faites à 15 jours d'intervalle. THIERS et ses collaborateurs ont rapporté aussi en 1958 le cas d'un ancien syphilitique à sérologie classique et Nelsonienne négatives, dont le test de NELSON, s'est brusquement et passagèrement positivé à l'occasion d'un zona. Il ne faut donc pas se hâter de conclure à une rechute sérologique, car dans ces cas elle regresse spontanément en quelques semaines. Le traitement ne doit être repris que si le taux quantitatif demeure élevé ou augmente après une mise en observation de un ou deux mois, ou si les signes cliniques apparaissent.

A quoi sont dues ces rechutes ?

- à un tréponème plus résistant aux médicaments employés ? C'est peu probable étant donné que la pénicilline est aussi active lors des rechutes, que lors de la primo-infection.
- à l'emploi de doses insuffisantes pour stériliser

les lésions (Mlle A. ULLMO). Cette dernière hypothèse semble plus logique. Certains repères de tréponèmes n'auraient pas été stérilisés lors de la première cure de pénicilline.

C) Réinfections

Il est parfois difficile de différencier rechute et réinfection. Le problème est pourtant d'un intérêt théorique capital, puisque rechute est synonyme d'échec thérapeutique, alors qu'au contraire une réinfection est la preuve certaine de la guérison précédente.

Dans sa forme classique, le diagnostic de réinfection ne soulève pas de difficultés : apparition précoce d'un nouvel accident primitif avec présence de tréponèmes pâles à l'ultramicroscope et adénopathie satellite, notion de nouvelle contamination chez un sujet ayant présenté une syphilis antérieure certaine et correctement traitée.

La sérologie présente alors quelques particularités intéressantes qui ont été étudiées lors d'expériences humaines effectuées aux U.S.A. par H.J. MAGNUSON et ses coll. (Inoculation syphilis in human volunteers - Medicine - (Baltimore) 1956, 35, 33 - 82) : l'apparition de l'anticorps immobilisant est très précoce avant la formation des réagines positivant le test de NELSON dès l'apparition du chancre, c'est à dire 15 jours seulement après la réinfection ; la sérologie classique ne se positivera que 8 jours plus tard. De plus, quantitativement on constate une ascension brutale des anticorps, d'emblée, objectivant le phénomène de rappel. La positivité d'un test de NELSON, contemporain d'un chancre, doit donc être considérée comme un symptôme sérique de grande valeur, qui plaide en faveur d'une réinfection.

Pour parler de réinfections, le critère classique de négativité sérologique antérieure ne s'impose plus. C'est le cas de la syphilis ping pong, syphilis du couple, légitime ou illégitime, correspondant à des réinfections très rapprochées. L'un des partenaires ayant été guéri par un traitement pénicillé ultra rapide est alors apte à se réinfecter de son propre tréponème, auprès de la personne qu'il avait contaminée auparavant. Lors de cette réinfection très rapide, il persiste des anticorps résiduels qui n'ont pas eu le temps de s'éliminer. La courbe sérologique marque alors une nouvelle et brutale ascension. Cette syphilis ping pong témoigne en faveur de l'activité stérilisante des thérapeutiques actuelles. C'est ainsi, comme l'écrit DUPERRAT (Assises de Médecine) que " certains chevronnés de Vénus viennent fièrement nous montrer leur 2ème, leur 3ème, leur 4ème ou même leur 5ème chancre ".

Si les réinfections sous la forme des accidents qui viennent d'être décrits sont admises par tous les syphiligraphes, il n'en est pas de même des réinfections asymptomatiques. Ces dernières auraient été démontrées expérimentalement par des auteurs américains. Seule la courbe sérologique traduit alors la réinfection par une ascension brutale s'opposant à la réascension progressive de la rechute. Un moyen empirique permettrait également de résoudre le problème.

Dans les réinfections, la reprise de la même dose de pénicilline serait suffisante pour traiter le malade, alors que dans la rechute une nouvelle dose plus forte serait nécessaire et la négativation se ferait plus lentement.

En pratique, en fait, il arrive souvent que la différenciation entre rechute et réinfection soit très difficile, voire impossible. De toute façon, la sanction thérapeutique sera la même : il faut reprendre le traitement. Les auteurs américains, d'ailleurs, dans leurs statistiques confondent rechutes et réinfections, sous une rubrique commune : "malades ayant nécessité un nouveau traitement", ce qui représente 5 à 10 % des cas.

Il apparait donc clairement que les syphilitiques devront être soumis à une surveillance clinique et sérologique régulière.
Les malades devront être informés de cette nécessité, beaucoup n'en comprenant pas l'utilité s'y dérobent. Depuis les traitements pénicillés ultra rapides, ils devront être également avertis du risque de réinfection, la croyance au vieil adage "la vérole ne se double pas" étant encore très répandue.

D) Négativation sérologique

Après un traitement correctement mené, l'obtention d'une sérologie classique et spécifique entièrement négative permet-elle de conclure à la guérison de la syphilis ? Il semble qu'il faille là distinguer 2 cas, selon la précocité du traitement :

- Si la thérapeutique antisyphilitique a été instituée très précocément, en tout début de période primo-secondaire, si la négativation a été obtenue rapidement en quelques semaines et si toutes les réactions sérologiques restent négatives à tous les examens pratiqués ultérieurement pendant 3-4 ans, on peut penser que la thérapeutique précoce à stériliser définitivement l'organisme et il semble dans ce cas que l'on puisse parler de

guérison, bien que l'on ne possède peut être pas suffisamment de recul depuis le début des traitements pénicillés, pour se permettre de juger de l'absence de tout accident tardif.

- Si le syphilitique a été traité tardivement par contre, même si toutes les réactions sérologiques se négativent (ce qui est rare) et restent négatives à des examens successifs, ce ne peut être la garantie absolue d'une stérilisation définitive. En effet, il n'est pas exceptionnel, écrit R. DEGOS d'observer chez de tels malades en apparence guéris, des reprises de séroposivité sans qu'on puisse toujours alléguer la possibilité d'une réinfection.

Et même si la sérologie reste négative, on ne peut pas être absolument certain que ces malades ne feront pas d'accidents tardifs. En effet, à la lecture des différentes statistiques (OLANSKY, TEMINE, TRAMIER, PRIVAT... etc) il semble qu'il y ait d'authentiques cas, certes exceptionnels, de syphilis tardives entièrement séronégatives.

Comment peut-on expliquer ces lésions syphilitiques séronégatives ?

. S'agit-il d'une défaillance du système immunologique ?
. Nos réactions sérologiques possèdent-elles un seuil trop élevé, ne permettant pas de déceler un très faible taux d'anticorps ?
. S'agit-il de lésions déshabituées ?

L'idée qu'une syphilis nerveuse ou cardio vasculaire puisse cliniquement apparaître et se développer alors que l'organisme est débarassé des tréponèmes par le traitement n'est pas nouvelle.

Pour les douleurs du tabes, il y a longtemps que l'on parle de "reliquats cicatriciels après guérison anatomique" et de " l'importance des causes congestionnantes et irritatives " (GOUGEROT 1927)

DUREL et BOREL (1957) pensent que la sérologie est d'une certaine manière indépendante des lésions, et par la même ne mesure pas l'évolutivité de la syphilis. La thérapeutique est capable d'arrêter le processus tréponémique, mais n'arrête pas le processus anatomique. Ce serait la raison pour laquelle le traitement donne des résultats dans les manifestations aigües de la syphilis, où les tréponèmes sont sensés jouer un rôle déterminant, (P.G. débutante, méningovascularite...) mais pas dans les scléroses (sclérose cérébrale, atrophie optique, tabes etc...), lésions qui peuvent continuer à évoluer après le traitement spécifique.

C'est à ce titre que des traitements non spécifiques furent proposés : la malariathérapie et récemment les corticoïdes (HORNE 1952, de GRACIANSKY et GRUPPER 1955).

Les lésions anatomiques auraient une évolution qui leur est propre. Si le traitement intervient à un moment où la lésion vasculaire ou nerveuse est déjà initiée, mais où la sérologie est encore réductible, les lésions bien que ne contenant plus de tréponèmes continueraient à évoluer et on se retrouverait des années plus tard, avec une sclérose cérébrale ou tabétique cliniquement évolutive, mais biologiquement muette (DUREL et BOREL).

Aussi, en cas de syphilis non traitée précocément,

malgré tous les perfectionnements de nos moyens d'investigation, nous ne pouvons affirmer qu'une syphilis restant séro-négative, même avec un test de NELSON négatif est définitivement guérie (R. DEGOS)

On ne possède donc aucun critère certain de guérison de la syphilis.

E) Persistance d'une séro positivité

Inversement une sérologie et un test de NELSON restant positifs après un traitement antisyphilitique correctement mené, impliquent-ils un échec de la thérapeutique ?

Cette persistance d'anticorps s'observe très souvent dans la syphilis. C'est la règle lorsque le traitement a été entrepris à une période tardive d'une syphilis acquise ou congénitale, ou à la suite de la découverte fortuite d'une syphilis latente, dont l'origine est vraisemblablement assez lointaine. Qu'elle est la signification de ces sérologies irréductibles ?

Il est classiquement admis que les anticorps peuvent persister après la disparition de l'antigène provocateur (MERKLEN et BERTHAUX 1964) :

Dans la plupart des affections virales, les anticorps semblent persister indéfiniment bien que tout signe d'infection active ait disparu. Après vaccination T.A.B. par des corps bactériens tués, certaines agglutines peuvent être retrouvées pendant toute l'existence. Après l'introduction d'une anatoxine diphtérique ou tétanique, protéine étrangère, qui doit être rapidement éliminée ou détruite, l'antitoxine correspondante peut persister des années.

HEIDELBERG attribue la synthèse prolongée d'anticorps, après injection immunisante à la persistance d'antigène dans les cellules fabriquant les anticorps. A la mort de ces cellules, le matériel antigénique serait repris par d'autres cellules immunologiquement actives. Mais de plus, les cellules responsables de la production d'anticorps seraient capables d'en élaborer après la disparition des antigènes correspondants (expérience aux antigènes marqués qui ne sont plus retrouvés dans l'organisme, alors que les anticorps continuent à être synthétisés). On parle donc dans de tels cas de cicatrice sérologique (ou séquelle sérologique).

En somme, sur le plan de l'immunologie théorique, la présence prolongée d'anticorps ne parait pas nécessiter la présence d'un germe provocateur, ni même des seuls motifs antigéniquement actifs.

Jusqu'à COLLART, ces "B.W.", irréductibles même après inflation pénicillée, étaient mis sur le compte de cicatrices sérologiques, s'intégrant parfaitement aux lois de l'immunologie générale : les tissus ébranlés autrefois par un antigène que le traitement a détruit, continuent à élaborer des anticorps par habitude sans qu'il faille y attacher d'importance ?..

H. GOUGEROT, avant les travaux de COLLART avait déjà minimisé cet optimiste à la suite d'observations de réveil de syphilis tardives nerveuses, dans des cas de BW irréductibles, soutenant qu'il pouvait y avoir persistance de tréponèmes quiescents susceptibles de reviviscence.

Les travaux de COLLART, BOREL et DUREL (1964) sur

la persistance de tréponèmes au cours de syphilis tardivement traitées, semblent confirmer cette hypothèse.

Ces auteurs ont montré qu'un traitement appliqué tardivement au cours d'une syphilis, quels que soit le choix (du moins dans les conditions actuelles) et l'intensité de la thérapeutique, ou bien la répétition des séries, un tel traitement n'est plus capable de détruire tous les tréponèmes qui ont pénétré depuis longtemps dans les tissus. Ces travaux expérimentaux ont été pratiqués sur le lapin, mais confirmés chez l'homme : chez les 12 sujets examinés porteurs de vieilles syphilis traitées, mais avec test de NELSON à 100 %, 12 fois les ganglions inguinaux montrèrent la présence de tréponèmes, comme chez le lapin.

Par contre, chez les lapins syphilisés, traités tôt par de faibles doses de pénicilline, et présentant un test de NELSON négatif, les biopsies ganglionaires ne montrèrent jamais de tréponèmes.

Ces auteurs concluent que les anticorps immobilisants témoignent bien du contact de l'organisme avec l'antigène syphilitique et que la persistance d'immobilisines après traitement tardif traduit la persistance de tréponèmes pâles dans les tissus.

Si les spirochètes ainsi décélés par la coloration ont bien conservé leur vitalité, toutes les investigations paraissent montrer que ces germes ont perdu tout ou partie de leur virulence.
Il existerait un certain état d'équilibre entre l'hôte ayant acquis des pouvoirs de défense et le parasite persistant dans les tissus à l'état de commensalité avec tous les aléas qui peuvent en résulter.

Comme le prouvent les expériences de transfert et de réactivation par la cortisone, ces germes peuvent être capables de récupérer une partie de leur virulence et redevenir ainsi pathogènes du moins pour l'hôte qui les abrite.

Cet état de latence qui peut apparaitre comme "une guérison clinique" ne correspond nullement à une stérilisation bactériologique.

Aussi la signification d'une sérologie irréductible pose le problème pratiquement insoluble, soit de la persistance de tréponèmes, soit d'une libération d'anticorps sans présence d'antigène.

Mais en pratique, ne sachant ce que représentent ces anticorps résiduels, comme il semble certain que la persistance de tréponèmes est possible, cette possibilité doit à elle seule amener à beaucoup de prudence dans la conduite à tenir. La persistance d'anticorps doit faire abandonner une confiance trop absolue dans l'efficacité des médications antisyphilitiques actuelles et surtout, elle doit faire conseiller une surveillance continue, en vue de déceler un éventuel retour offensif toujours possible de la syphilis "la Grande Sournoise" de SALVADOR.

Actuellement, nous n'avons donc à notre disposition aucun critère clinique ni biologique permettant d'affirmer de façon absolue la guérison d'une syphilis ; cependant pour gagner la partie, la précocité du traitement et donc du diagnostic, constitue l'atout majeur.

- C O N C L U S I O N -

I/ Il est indéniable que depuis le début du siècle, les techniques sérologiques ont été remarquablement perfectionnées.

- Pendant toute la première moitié de ce siècle, l'utilisation de l'antigène ubiquitaire de WASSERMANN a plongé la sérologie dans l'embarras ; jusqu'à la veille de la seconde guerre mondiale, les réactions d'hémolyse et de floculation fournissaient des résultats intéressants pour le diagnostic de la syphilis, mais on ne savait toujours pas ce qu'elles décelaient exactement.

- Ce n'est qu'en 1941, que Miss PANGBORN découvrit la fraction spécifiquement active de l'antigène de WASSERMANN : le cardiolipide, retrouvé ultérieurement dans le tréponème pâle. Malgré cette découverte, les réactions sérologiques gardaient leur caractère empirique, et il était difficile d'éliminer avec certitude les fausses réactions soit positives, soit négatives.

- Toutes ces techniques n'exploiraient qu'un seul système antigène - anticorps (cardiolipide - réagine). Aussi un premier pas en avant fut réalisé en 1944, avec la découverte de réactions utilisant un antigène différent du cardiolipide : l'antigène protéique de REITER.

- Mais, c'est en 1949 que s'est accomplie une véritable révolution à la suite de la mise au point par NELSON et MAYER du test d'immobilisation des tréponèmes, utilisant l'antigène tréponémique pathogène lui-même et vivant. C'est le test de référence type auquel on fait appel dans tous

les cas litigieux.

De WASSERMANN à NELSON, les réactions sérologiques, utilisant des antigènes de plus en plus spécifiques, cernèrent la spécificité de plus en plus près, mais aux dépens de leurs difficultés d'exécution allant croissantes. Le T.I.T. marque donc le sommet de la spécificité, mais aussi celui des difficultés techniques.

- C'est la raison pour laquelle d'autres techniques plus simples, employant le tréponème pâle inactivé furent recherchées (test d'immuno-adhérence, d'agglutination, de fixation du complément). Mais toutes ces méthodes présentant des difficultés multiples, ne se sont pas imposées dans la pratique courante.

- Depuis 1957 par contre, l'une d'entre-elles semble prendre une ampleur de plus en plus grande ; la réaction d'immunofluorescence.

II/ Actuellement, ce sont les réactions classiques qui restent les plus utilisées (KOLMER, KLINE, V.D.R.L.) tant pour le sérodiagnostic que pour la surveillance thérapeutique. Certains laboratoires leur adjoignent le KOLMER-REITER.

- Le test de NELSON est le test de référence auquel on fait appel dans tous les cas litigieux et dans tout bilan complet.

- L'immunofluorescence, outre sa posivité précoce, doit être capable de rendre de grands services, une fois bien standardisée.

- En matière de diagnostic, la sérologie apporte des moyens considérables : un test de NELSON positif

permet d'affirmer sans réserve semble-t-il que la malade a contracté une tréponématose, et dans nos pays du moins, une syphilis.

- Le problème des autres tréponématoses (Pian, Béjel, Pinta etc...) n'est pas résolu, puisqu'elles présentent avec la syphilis des réactions croisées, qualitativement et quantitativement indissociales.

- En matière de pronostic, malgré tous les perfectionnements de nos moyens d'investigation, de nombreuses inconnues persistent :

- Les courbes sérologiques établies d'après les réponses quantitatives ne renseignent que d'une manière relative sur l'évolution de la syphilis.

- Une sérologie restant positive, après un traitement non institué précocément, en dehors de toute manifestation clinique ("B.W. irréductible"), pose le problème pratiquement insoluble, soit de la persistance de tréponèmes dans l'organisme, comme l'a montré COLLART, soit de la libération d'anticorps, après disparition de l'antigène provocateur (cicatrice sérologique).

- Inversement une sérologie négative ne constitue pas un critère certain de guérison ; d'authentiques cas de syphilis tardive séronégative, certes exceptionnels, pourraient se rencontrer.

- Actuellement, nous ne possédons donc, aucun critère certain de guérison.

III/ Aussi, malgré les progrès énormes réalisés depuis WASSERMANN, la sérologie de la syphilis n'a pas

livré tous ses secrets. C'est dans le domaine des réactions à antigènes tréponémiques que se poursuivent actuellement les recherches les plus actives, dans l'espoir un peu utopique peut être de la mise au point de "La Réaction Sérologique Idéale", qui serait positive pour tous les sérums syphilitiques, négative pour tous les sérums non syphilitiques, d'un prix de revient modique, d'une technique facilement exécutable par tout laboratoire moyen... etc. Mais nous en sommes encore très loin, et en attendant, seule une étroite coopération entre sérologiste et clinicien, est capable de donner à la sérologie syphilitique toute sa valeur.

B I B L I O G R A P H I E

d'ALESSANDRO G.

Les Antigènes de "Treponema pallidum" cultivé et les anticorps antispirochétiens dans la syphilis.
J. Ven. Dis. Informat. 1951, 31, n° 12, 311-315.

d'ALESSANDRO G. et DARDANOLI L.

Isolement et purification de l'antigène protéinique du tréponème de Reiter. Etude de ses réactions sérologiques.
Am. J. Syph. 1953, 37, n° 2, 137-150.

BARNISKE R. et KHALILI H.

Experimentelle Untersuchungen über den Haft-und Schwandtest.
Dermatologische Wochenschrift 1960, 141, 18, 473-480.

BAZEX A. et SALVADOR R.

Difficultés de diagnostic de la syphilis récente.
Ann. Biol. clin. 1963, 21, 10-12, 821-827.

BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M., CHRISTOL B.

Les facteurs de déterminisme des réinfections syphilitiques symptomatiques à court terme.
Bull. Soc Fr Derm. et Syph. 1964, 71, n° 6, 769-773.

BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M. et CHRISTOL B.

Réinfections syphilitiques (à propos de 45 observations)
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 465-480.

BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., CHRISTOL B., RUMEAU H.

Repositivation du test de Nelson chez un syphilitique provoquée par une sollicitation antigénique non spécifique.
Bull. Soc Fr. Derm et Syph. 1966, 73, n° 1, 113-116.

BAYROU L.A.
Le problème des réinfections syphilitiques.
Thèse, Bordeaux 1951-52.

BEKKER J.H.
Limitations of the Reiter protein complement fixation (R.P.C. F. Test).
The Britisch Journal of Dermatologie 1962, 38, 3, 131-133.

BELLONE A.G. et BONELLI M.
Il test di immunofluorescenza (F.T.A. 200) nella sierodia gnostica della sifilide in confronto con il T.P.I. test e la sierologia classica.
Giornale Italiano di dermatologia, 1961, fasc 4, 293-308.

BENAHIM J.
Syphilis de réinfection. Nouveaux aspects cliniques et biologiques (à propos de 40 observations).
Thèse, Toulouse, Juillet 1964.

BERLINGHOFF W. et THEURER H.
Gravidität und Nelsontest.
Der Hautarzt, 1960, II, 8, 370-375.

Biologie des Tréponèmes. Monographie OMS 1959.

BOAK R.A., CARPENTIER C., MILLER J.N.
Biologic false positive réactions for syphilis among narcotic addicts.
The Journal of the American Médical Association, 1961, 175, 4, 326.

BOLGERT M., LEVY G. et DESVIGNES P.
Un cas de réinfection certaine et un cas probable de récidive après pénicillothérapie massive.
Bull. Soc. Fr. Dermo et Syph. 1950, n° 2,164-165.

BOLGERT M. et LEVY G.

A propos d'un cas de réinfection syphilitique 4 ans après une syphilis secondaire traitée par 15 millions d'unités de pénicilline.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1953, n° 2, 133.

BOLGERT M. et DELUZENNE R.

A propos de la syphilis sérologique actuelle. Fréquence. Essais d'interprétation. Rôle vraisemblable d'une syphilis inapparente.
Ann. derm. et Syph. 1962, n° 3, 333-343.

BOLGERT M. et DELUZENNE R.

A propos de la fréquence actuelle des syphilis uniquement sérologiques.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, 6, 477-484.

BORDET et GENGOU

Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens.
Ann. Inst. Pasteur, 1901, 15, 289 et 1901-1902.

BORDET et RUELENS.

L'antigène syphilitique de l'institut Pasteur de Bruxelles.
Soc. Belge Biologie, 22 Fev. 1919, in C.R. Soc. Biol. 82, 880.

BORDET.

Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses
Masson, Edit. Paris, 2ème Edit. 1939.

BOREL L., DUREL P.

L'immunofluorescence appliquée au diagnostic de la syphilis.
Path. Biol. 1959, 7, 2316-2324.

BRAND.

Das Luotest Muller-Brandt Sauchenbekampfg 1929, 6, 183.

BROWN W.J., PRICE E.V. et SIMPSON W.G.

The Reiter protein antigen test compared with the T.P.I. and other treponemal and non-tréponémal antigen technics in the diagnosis of syphilis.
The Journal of Investigative Dermatology, 1960, 34, 3, 223-226.

BRUCK.

Le Sérodiagnostic dans la syphilis.
Springer, Edit. Berlin, 1924.

de BRUYN J.H.

Reiter Tréponème in Syphilis sérologie
British Journal of Venereal Diseases, 1962, 38, 3, 126-130.

CAILLAUD H. et MEINICKE K.

Das Verhalten des Nelson-tests bei behandelter Lues connata recens.
Münchener Medizinische Wochenschrift 1960, 102, 37, 1737-1742.

CALMETTE et MASSOL.

Une modification de la réaction de Wassermann
C.R. Soc. Biol. 22 Juillet 1911, 6 janvier 1912, 13 juillet 1912, 26 juillet 1913 et C.R. Acad. Sciences 14 Août 1911.

CALMETTE, BOQUET, NEGRE et BRETEY.

Manuel de techniques de microbiologie et de sérologie.
Masson, Edit. Paris, 4è Edition 1949.

CAMERON-JOURDA C.

Contribution à l'étude de la syphilis tardivement traitée. Le problème des possibilités de stérilisation bactériologique.
Thèse de Paris 1965.

CANNEFASE G.R.

Reiter protein antigen. Relationship of some physical and chemical characteristics to serological activity.
Britisch Journal of Vener. Disease, 1963, 39, 2, 121-127.

CARO M.R.

Diagnostic pitfalls of dermal pathology.
Arch. Of Derm. 1953, 67, 18.

CHARPY J.

Le test de Nelson-Mayer et les nouveaux aspects immunologiques de la syphilis.
Masson et Cie, Editeurs, Paris 1953.

CHARPY J., RANQUE J., TRAMIER G., BASEILHAC A. et HEMMERICH M.

L'intradermoréaction à la luétine dans le diagnostic de la syphilis.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1957, n° 1, 94.

CHEDIAK.

Simplification du diagnostic sérologique de la syphilis.
Archives Méd. Int. 1935, 1, 528.

CHEDIAK.

Diagnostic de la syphilis ; un appareillage original pour la réaction au sang sec.
Inst. of Sérology, la Havane, Cuba 1951.

CHIROUZE P.

La syphilis récente et contagieuse chez les donneurs de sang. Problèmes médicaux, juridiques et épidémiologiques.

Thèse de Toulouse 1966.

COLLART P., BOREL L. et DUREL P.

La syphilis tardive humaine.

Ann. Inst. Past. 1962, 102, 693-704.

COLLART P.

Etat actuel des recherches sur la persistance des tréponèmes au cours de la syphilis tardivement traitée.

Marseille Médical 1964, n° 11, 837-858.

CORDERO A.

Progrès dans le diagnostic sérologique de la syphilis.

La Prensa Medica Argentina 1960, 47, 3085-3089.

COTTINI G.B., LAZZARO C.

Brèves considérations sur l'intra-dermoréaction tréponémique colorée (I.T.C.)

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 613-615.

CRAPS L., VAISMAN A. et HAMELIN A.

Test d'immobilisation des tréponèmes et sérologie classique dans 100 cas de neurosyphilis.

Acta Dermato. Venereologica 1959, 39, 488-493.

DAGUET G.L.

L'interprétation d'une réponse sérologique

Revue Prat. 1957, 7, n° 23, 2545-2554.

DAGUET G.L., PILLOT J., FAURE M.

Etude d'antigènes tréponémiques (souche Reiter)

employés dans la réaction de fixation du complément pour le séro-diagnostic de la syphilis.
Ann. Inst. Past. 1958, 95, 463-473.

DAGUET G.L. et PILLOT J.
Sérologie et syphilis.
Anticorps responsables de l'immunofluorescence et antiprotéine de groupe dans les sérums donnant des réactions cardiolipidiques faussement positives.
Ann. Inst. PASTEUR 1962, 102, 364-366.

DAGUET G.
L'aide de la sérologie et de l'immunologie au diagnostic de la syphilis.
Rev. Prat. 1964, 14, n° 14, 1815-1834.

DEACON W.E., FALCONE V.H.), HARRIS (Ad).
A fluorescent test for tréponémal antibodies.
Proc. Soc. Exp. Biol. Médic. 1957, 96, 477-480.

DEACON W.E., FREEMAN E.M., HARRIS Ad.
Fluorescent tréponémal antibody test. Modification based on quantitation (F.T.A. - 200)
Proc. Soc. Exp. Biol. Médic. 1960, 103, 827-829.

DEACON W.E. and HUNTER E.F.
Tréponémal antigens as related to indentification and syphilis serology.
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 1962, 110, 352-356.

DEACON W.E., LUCAS J.B. and PRICE E.V.
Fluorescent tréponémal antibody absorption (F.T.A. - A B.S.) Test for syphilis.
J.A.M.A. 1966, 198, 624-628.

DEBAINS.
Techniques sérologiques.
Maloine Edit. PARIS, 2ème Edit. 1949.

DEGOS R.
La Syphilis acquise et héréditaire.
Librairie Maloine, Edition 1937. Les Petits Précis.

DEGOS R.
La réaction à la luétine en syphiligraphie.
Bull. Soc. Fr. Derm. et syph. 1941, 48, 376.

DEGOS R., LORTAT-JACOB E., DAGUET G., SIGAL S.
Raccourcissement du délai d'apparition de l'anticorps immobilisant au cours des réinfections.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1957, 64, 362-363.

DEGOS R., GARNIER G. et DELZANT O.
Récidive clinique à type de syphilis secondo-tertiaire après pénicillothérapie isolée initiale.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1958, n° 5, 577-578.

DEGOS R. et DELZANT O.
Syphilis secondaire riche en T.P. avec sérologie faiblement positive (Rôle d'une antibiothérapie insuffisante)
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1960, 67, n° 4, 1029.

DEGOS R.
Sérologie de la syphilis.
Gazette médicale de France 1-12-1965, 4019-4034.

DELACRETAZ J. et FRENK J.
Sensibilité et spécificité des tests tréponémiques.
Dermatologica, 1961, 122, 206-233.

DELAUNEY R.A. et DESBORDES J.
La réaction d'immobilisation du tréponème de Nelson.
Prophylaxie Antiven. 1951, 23, n° 2, 52-59.

DEMANCHE R.
Traité de la syphilis. Les Réactions Sérologiques

de la syphilis 1931, 2, 209, Edit. DOUIN et Cie PARIS.

DEMANCHE R.
La réaction de Kahn.
Revue Fr. Derm. Vénérol. 1937, 13, 243-258.

DEMANCHE R. et SEGAL (Mlle).
Une nouvelle méthode pour la sérodiagnostic rapide de la syphilis : la réaction de Ide.
Bull. Soc. Fr. Derm. 1937, 44,n° 9, 2001-2005.

DEMANCHE R.
Le séro-diagnostic de la syphilis au moyen de sang desséché. Réactions de floculation.
Bull. Soc. Fr. Derm. et syph. 8 Déc. 1938, 45, n° 9 1823-1837.

DEMANCHE R. et LEMELAND M.
Le séro-diagnostic de la syphilis au moyen de sang desséché. La réaction de Bordet-Wassermann.
Bull. Soc. Fr. Derm. Av. 1939, 46, n° 4, 709-713.

DEMANCHE R.
Les microméthodes de séro-diagnostic de la syphilis
Presse Méd. 1940, n° 62 - 63, 669-671.

DEMANCHE R.
Le phénomène de zone dans les réactions sérologiques de la syphilis. Paris Méd. 1942, n° 1 - 2, 9.

DEMANCHE R.
Précis de technique de séro-diagnostic de la syphilis (Réactions d'hémolyse, réactions de floculation).
Doin, Edit. Paris, 5ème Edition 1952.

DESMOULIERES et MERKLEN.
La réaction de Desmoulières.

Technique et interprétation clinique.
J. Méd. Franç. Août 1923.

DOLD.
Opacification à l'aide de baume de tolu.
Méd. Klin, 1921, n° 21, 940.

DOPTER Ch. et SACQUEPEE E.
Séro-diagnostic de la syphilis.
Précis de Bactériologie, Librairie Ballière 1933, 1113-1150.

DREYER et WARD.
Une réaction de floculation.
Lancet, 15 mai 1921, 1, 956.

DUPERRAT B. et CAYOL J.
Le test de Nelson dans le tabes
Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hop. de Paris. 1962, n° 7, 556-558.

DUPERRAT B.
Actualité de la syphilis.
Journées Médicales Toulousaines 3 - 4 et 5 mai 1964.

DUPOUEY P.
Etudes immunologiques de six espèces de tréponèmes anaérobies d'origine génitale. Treponema phagedenis, refringens colligyra, minutum, Reiter et pallidum.
Ann. Institut Pasteur 1963, 105, 4, 725-726.

DUPOUEY P.
Etudes immunologiques de six espèces de tréponèmes anaérobies d'origine génitale.
Ann. Inst. Pasteur, 1963, 105, 5, 949-970.

DUREL P., SAUSSE A., COLLART P., ROIRON V., et BOREL L.J.
Test d'immobilisation des tréponèmes. Analyse générale

de la méthode. Reproduction en France.
Prophyl. Antivén. 1951, 23, n° 2, 59-76.

DUREL P.
Sur les réactions sérologiques à antigènes tréponémiques.
Minerva Derm. 1955, 30, n° 11, 364-373.

DUREL P.
Tests d'immobilisation faussement positifs ?
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1957, 64, 266-270.

DUREL P., BOREL L.J., FRIBOURG-BLANC A., NIEL G.
Propositions pour un diagnostic sérologique moderne de la syphilis.
Marseille Médical 1964, n° 11, 795-808.

DUVERNE J., GOGUE Y.
Indications tirées du test de Nelson quantitatif.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 598-601.

EAGLE.
Une nouvelle réaction de floculation
J. Am. Lab. Clin. 1932, n° 67, 787.

EAGLE
Modification de la technique d'Eagle.
J. Am. Clin. 1936, n° 22, 300.

EAGLE.et BRAND.
Une micromodification de la technique de floculation d'Eagle.
A.M. J. Syph. Janv. 1938, 22.

EDWARDS E.A.
Detecting Tréponema pallidum in primary lésions by the fluorescent antobody technique.
PUBLIC HEALTH Reports 1962, 77, 5, 427-430.

EHRMANN G. et RAAB W.

Zur Technik des T.p. Immobilisation tests. Erkennung einer Hammung des "Immobilisin-Komplementes. Derm. Wochenschrift 1960, 142, 43, 1153-1158.

ENG J. et WEREIDE K.

T.P.I. test in untreated syphilis.
A serological re-exexamination of 50 patients belonging to : the Oslo Study of Untreated syphilis.
Britisch Journal of Vénéreal Diseases 1962, 38, 4, 223-229.

ESCHBACH et DUHOT.

Sur la saturation du pouvoir hémolytique des sérums frais dans la séro-réaction de la syphilis.
C.R. Soc. Biol. 1919, 82, 452.

FASQUELLE R., BARBIER P., DAGUET G. et GOULLET P.

Eléments d'immunologie générale.
Masson Edition 1965.

FAURE M. et COULON M.J.

Les phosphatides du muscle cardiaque.
Préparation des acides phosphatidiques.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1948, 30, 533-538.

FAURE M.

Propriétés sérologiques des phosphatides du muscle cardiaque après hydrogénation.
Ann. Inst. Pasteur 1949, 76, 465-467.

FAURE M.

Les antigènes à base de cardiolipide et de lécithine et leur production. Colloque internat. sur la syphilis
Inst. Alfred FOURNIER Paris 25 sept. - 7 octobre 1950. 220 - 228, TANCREDE, Edit. Paris.

FAURE M., PILLOT J.
Composition antigénique des tréponèmes.
L'antigène protéique du groupe de la souche Reiter..
Ann. Inst. Pasteur 1959, 96, n° 2, 196-210.

FAURE M., PILLOT J., VOGELSANG.
Etude comparative des réactions classiques et des réactions de fixation de complément avec l'antigène protéique de Reiter.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, 100, n° 2.

FIUMARA N.
Tréponemal tests in diagnosis of syphilis and biologic false positive réactors.
Public Health Reports 1960, 75, 11, 1011-1019.

FIUMARA N.
Biologic false-positive réaction for syphilis
New. Eng. J. Méd. 1963, 268, 402-405.

FRIBOURG-BLANC A.
Les anticorps immobilisants des tréponèmes dans la syphilis. Principes et aléas de leur détermination. Leur influence sur la biologie des tréponèmes ; rôles respectifs de l'infection tréponémique et des réactions secondaires dans la maladie syphilitique.
Ann. Derm. et Syph. 1957, 84, n° 3, 286-304.

FRIBOURG-BLANC A.
Feuillets de Biologie 1961, Vol. n° 5, 6, 7.

FRIBOURG-BLANC A. et NIEL G.
Le diagnostic de la syphilis par la technique d'immunofluorescence.
La Presse Médicale 1962, 70, 41, 1874.

FRIBOURG-BLANC A.
Sensibilisation par le lysosyme du test d'immobilisa-

tion des tréponèmes.
Ann. Inst. Pasteur 1962, 102, 460-467.

FRIBOURG-BLANC A., NIEL G.
Diagnostic sérologique de la syphilis par l'immunofluorescence. Absorption des anticorps non spécifiques par le T. Reiter ultrasonné.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 262.

FRIBOURG-BLANC A.
A propos de l'article "Sérologie de la "syphilis" par Mr R. DEGOS.
Gazette Médicale de France 1966, 7, 3059-3063.

FRY C.S. et WILKINSON A.E. LONDRES.
A note on the use of Evans blue as a background stain in the fluorescent tréponémal antibody tests.
Britisch Journal of Venereal Diseases 1963, 39, 3, 190-191.

FUCHS G.H.P.
Die Bedeutung des tréponema pallidum Immobilisationtests, für die diagnostik luetischer Erhrankungen.
Dermatologische Wochenschrift 1960, 142, 46, 1241-1257.

GAILLON R.
Contribution à l'étude de quelques problèmes posés par l'examen des sérums pour le diagnostic de la syphilis.
Thèse de Paris 1965.

GASTINEL P., HAMELIN A. et VAISMAN A.
La sérologie de la syphilis avec l'antigène tréponémique de Reiter.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1955, 62, n° 5, 546-548.

GASTINEL P., VAISMAN A., HAMELIN A. et DUNOYER F.
De l'emploi des antigènes du tréponème de Reiter dans la sérologie de la syphilis et dans l'étude des phénomènes de sensibilisation allergique.
Ann. Derm. et Syph. 1957, 84, n° 2, 153-158.

GASTINEL P., VAISMAN A., HAMELIN A.,
Nouvelles techniques du diagnostic sérologique de la syphilis. Etudes comparées et notions qu'elles apportent à certains problèmes immunologiques.
Ann. Biol. Clin. 1961, n° 3, 4, 215-224.

GATE J., THIVOLET J., SIMERAY A. et ROLLAND M.
L'introdermoréaction aux suspensions de tréponèmes formolés pathogènes (souche Nichols). Son intérêt et ses limites pour le diagnostic de l'infection syphilitique.
Ann. de Med. 1953, 54, n° 8, 633-651.

GERMAN A., BORY J.
Utilisation de l'antigène de Reiter dans les réactions de déviation de complément.
Ann. Bio. Clin. 1961, n° 10-12, 715-727.

GOLDWASSER R.A. et SHEPARD C.C.
Staining of complement and modifications of fluorescent antibody prodécures.
J. Immunol. 1958, 80, 122-131.

de GRACIANSKY P. et GRUPPER Ch.
Résultats du traitement de la syphilis primo-secondaire par l'injection unique de pénicilline long retard.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1959, N° 6, 699-710.

de GRACIANSKY et GRUPPER Ch.
Résultats de la ponction lombaire dans la syphilis

primo-secondaire.
Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hopitaux de Paris 1962, n° 7, 531-537.

de GRACIANSKY P.
La Syphilis.
Pathologie médicale Editions Flammarion 1963, 3, 979-1052.

GREAVES A.B.
A comparative study of sérologic tests in early syphilis.
Arch. of Derm. 1962, 85, 5 641-643.

HADIDA E., ALLINNE M.,ORFILA J.
Les nouvelles réactions sérologiques de la syphilis.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Vener. 1963, 70, 4, 660-662.

HADIDA E., BERANGER J., SAYAG J., ALLINNE M., MUSCAT G.
Contribution à l'étude des intradermo-réactions aux suspensions de tréponèmes formolés, souche Nichols.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 621-625.

HARDY N., BORNAND G. et DUREL P.
La réaction de fixation de complément en présence d'antigène tréponémique (souche Reiter). Résultats en comparaison avec le test d'immobilisation.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1955, 62, n° 1, 55-58.

HARRIS A., ROSENBERG A.A. et DEL VECCHIO E.R.
Réaction de floculation sur lame du V.D.R.L. pour la syphilis.
J. Ven. Dis. Inform. 1948, 29, 72-75.

HECHT.
Une simplification de la réaction de fixation de

complément dans la syphilis.
Wein. Med. Wschr. 1909, 21, 263.

HOAGLAND R.J.
False-positive serology in mononucléosis.
J.A.M.A. 1963, 185, 783-785.

HOLLANDER L.
Organic luetin. Its use in the diagnostic of syphilis
Ar. Derm. and Syph. 1928, 17, 797.

HUBSCHMANN K.
Zür Geschichte der Syphilis in Böhmen.
Der Hautarzt 1964, 15, n° 3, 129-130.

HUNTER E.F., DEACON W.E. and MEYER P.
An improved FTA test for syphilis, the absorption procedure (FTA-ABS)
Pub. Health Rep. 1964, 79, 410-412.

HURIEZ C., BAELDEN J. et DUSAUSOY R.
Le test de Nelson.
Rev. Méd. Franç. 1950, 58, 1500.

HURIEZ Cl., BAELDEN J., MARTIN P., GUERRIN F., AGACHE P. et MARTIN Y.
Le test de Nelson dans la syphilis tertiaire acquise et congénitale d'après une centaine d'observations personnelles
Ann. Derm. et Syph. 1952, 79, 269.

HURIEZ Cl. et coll.
Le test de Nelson dans la syphilis tardive.
In "Test de Nelson-Mayer et les nouveaux aspects immunologiques de la syphilis".
Masson, Edit. Paris, 1953, 269.

HURIEZ Cl.
A propos du congrès international sur les tréponématoses

et maladies vénériennes à Washington.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1956, 63, 399-404

HURIEZ Cl., MARTIN P. et BAELDEN J.
Exploration immuno-allergique dans la syphilis tardive. Intérêt du test à la luétine.
Lille Méd. 1961, 6, 177-182.

HURIEZ Cl. et coll.
Le visage actuel de la syphilis congénitale. (A propos de 180 cas receuillis à Lille de 1945 à 1962)
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1963, 70, n° 2, 162-173.

IDE
La réaction de Ide. Nouvelle réaction colorimétrique pour le diagnostic de la syphilis.
Klin. Wchr. 1946, N° 27, 973.

JACOBSTHAL.
Modifications à la réaction de Wassermann.
Münsch. Med. Wschr. 1910, n° 13, 389.

JOULIA P., PAUTRIZEL R. et TEXIER L.
Intérêt des réactions sérologiques quantitatives.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1953, n° 4, 394-395.

JOUVE A., RANQUE J. et TRAMIER G.
Résultats des explorations biologiques dans les aortites du type syphilitique.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1959, 263, 234.

KAHN R.L.
La réaciton de Kahn. Guide Pratique.
Williams et Wilkins, Edit. Baltimore, 1928.

KAHN R.L.
Réaction "optimal-zone" dans le diagnostic et le traitement de la syphilis.
Arch. Derm. Syph. 1946, 53, 633-642.

KAHN R.L.
Sérologie au moyen de l'antigène lipoïdique.
Etude spéciale de la réaction de Kahn et des réactions universelles.
Williams et Wilkins, Edit. Baltimore, 1950.

KENT J.F. et de WEERDT J.B.
Enhancement by lysozyme of tréponema pallidum immobilization tests.
Britisch Journal of Vener. Diseases, 1963, 39, 1, 37-40.

KIRALY K.
Erfahrungen mit dem Reiter Protein
Antigen im Hinblick auf die Syphilis Sérologie.
Dermatologische Wochenschrift 1960, 142, 28, 767-773.

KNAPP W.
Die klassische und moderne Luesserologie.
Die Medizinische Welt 1961, 34, 1635-1641.

KNOX J.M. et coll.
The F.T.A. - A.B.S. test for syphilis.
Performance in 1033 patients.
Bri. J. Vener. Dis. 1966, 42, 16-20.

KOLMER et LYNCH.
Addition d'albumines dans les réactions sérologiques.
Am. J. Clin. Path. 1941, 11, 402.

KOLMER et LYNCH.
L'antigène à la cardiolipine dans la réaction de Kolmer.
J. Ven. Dis. Inform. 1948, 29, 166, 172.

LABOUCHE F., NICOLAS J.J., FRITZ A.
Réflexion à propos d'un cas de syphilis congénitale précoce
Presse Médicale 1964, 72, n° 2, 99-100.

LANDSTEINER, MULLER et POTZL.
La sérologie à la lumière des données nouvelles sur les propriétés physicochimiques des sérums.
Soc. Fr. Sérologie 12 janvier 1933.

LAPORTE R., HARDRE DE LOOZE, et WINIK
Microtechniques pratiquées pour le dépistage sérologique de la syphilis en grande série.
Presse Méd. 1945, n° 36, 479-480.

LAPORTE R., HARDRE DE LOOZE et LEFEBRE.
Application de la réaction de Kolmer aux microméthodes.
Ann. Biol. Clin. 1946, 4, n° 1, 9_10.

LESINSKI J., MANTKOWSKA W. et HOFFMAN B.
Diagnostika hodnota Tréponema imobilizacniho testu.
Ceskoslovenska Dermatologie 1961, 36, 4, 225-231.

LESINKI J. et LESINSKA W.
Le test d'immunofluorescence appliqué au diagnostic et au dépistage de la syphilis.
Bull. Soc. Fr. Derm et Syph. 1965, 72, 4 bis, 604-606.

LEVADITI et MARIE.
Les anticorps syphilitiques dans le L.C.R. des paralytiques généraux et des tabétiques.
Ann. Inst. Pasteur Fev. 1907.

LEVADITI C., VAISMAN A. et HAMELIN A.
Immunologie. Sérodiagnostic de la syphilis par immobilisation du "Tréponema pallidum".
Prophyl. Antiven. 1951, 23, n° 2, 77-78.

LEVY G.
Séro-diagnostic de la syphilis.
E.M.C. Edition 1958, 3009, A^{10} - 3009 D^{10}.

LUNDQVIST A. et NORDEN A.
Studies on inactivation of complément by antigen-antibody complexes.
ACTA. Path. Microb. Scandin. 1960, 48, 269.

LYNCH F.W., KIMBALL A.C., KERNAN Ph. D.
Sérologic tests for syphilis following small pox vaccination and including Reiter protéine complément fixation technic.
The Journal of Investigative Dermatology 1960, 34, 3, 219-222.

MARSHAK L.C. et ROTHMAN S.
Skin testing with a purified suspension of T.p.
Am. J. Syph. Gonor. and V.D. 1951, 25, 33.

MARURI A.
Contagiosidad de la sifilis latente ?
Actas Dermo-Sifiliograficas 1961, 52, 6, 219-222.

MEDINA R., IRAGORRI L.Br) et IZAGUIRRE A.G.
La réaction de desviacion del complémento con extracto proteico de tréponémas (cepa Reiter) en el diagnostico de la tréponématosis humanas.
Revista Venezolana de Sanidad y asistencia Social 1961, 26, 3, 556-561.

MEINICKE.
Nouvelle méthode d'opacification
Deutsche med. Wschr. 1923, n° 2 et 13.

MEINICKE.
La M.K.R. II. Münch Méd. Wschr. 1932, n° 10 et Ann. Inst. Pasteur Dec. 1932.

MEINICKE.
Valeur comparative des réactions de floculation

entre elles. Rapport à la Société Fr. de Sérologie 8 nov. 1934, in Presse Med. 15 Déc. 1934, 42, n° 100, 2024.

MENEGHINI C.L., COZZA G.
Séro-réactions avec complément autologue et dosage de l'activité complémentaire chez les syphilitiques. Comparaison avec la sérologie classique et le test de Nelson.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 586-589.

MERKLEN F.P. et BERTHAUX P.
Premiers résultats obtenus avec l'euglobulin-inhibition test de Neurath.
Bull. Soc Fr. Derm. et Syph. 1952, n° 1, 16-18.

MERKLEN F.P. et BERTHAUX P.
Persistance des anticorps après disparition de l'antigène provocateur. Application aux réactions sérologiques irréductibles.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 593-596.

MERKLEN F.P., RENOUX M.
Sécurité apportée en sérologie de réagine par l'emploi d'une batterie de réactions quantitatives de microagglutination de sensibilités étagées.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 589-593.

MICHEL P.J.
De la prudence qui s'impose dans l'appréciation de certaines sérologies et même de certains tests de Nelson en l'absence de tout contexte clinique.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1964, 71, 114.

MICHEL P.J.
A propos d'une sérologie syphilitique et d'un test de Nelson capricieux.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 91.

MIDANA A.
Atypies cliniques et sérologiques actuellement observées au cours de la syphilis primaire.
Journal de Médecine de Lyon 1960, 41, 1603.

MIKOL C.
Etat actuel de la sérologie de la syphilis.
Path. Biol. 1959, 7, 677-693.

MIKOL C.
Sérologie de la syphilis.
Rev. Prat. 1961, 11, n° 14, 1433-1440.

MIKOL C.
Valeur sémiologique des réactions de réagine positives en dehors de la syphilis.
Presse Médicale 1966, 74, n° 32, 1663-1664.

MONTEMURI D. et BRUNO R.
Sulla réazione di diviazione del complemento conantigène treponemici proteico solubile.
Dermatologia, Bruno, Rassegna di Terapia 1962, 13, 6, 384-391.

MONTGOMERY H., SUHRLAND S. et KNOX J.M.
Observations concerning fluorescent treponemal antibody test for syphilis.
The Journal of Invesgative Dermatologie 1960, 35, 2, 95-101.

MOREL Cl.
Immunologie pratique de la syphilis.

Intérêts cliniques comparés des diverses techniques.
Ann. de Biologie Clinique 1962, 20, n° 7-9, 595-606.

MOUNIER.
Les microréactions en sérologie.
Ann. Biol. Clin. Novembre 1945.

MULLER.
Réaction de conglomération.
Deutsche Méd. Wchr. 1928, n° 25 et 1929, n° 30.
Med. Klin. 1930, n° 32, et Klin. Wsch. 1932, n° 46.

MURATA.
Méthode pour le sérodiagnostic de la syphilis.
Jap. J. Dermat. 1922, n° 11.

MUTERMILCH.
La technique du séro-diagnostic de la syphilis actuellement employée à l'inst. Pasteur à Paris.
Ann. Inst. Pasteur 1924, 827.

NELSON R.A., MAYER M.M.
Immobilisation of treponema pallidum in vivo by antibody produce in syphilitie infection.
J. Exp. Med. 1949, 89, 369-393.

NELSON R.A., ZHEUTLIN H.E.C., DIESENRUCK J.A. et AUSTIN P.M.G.
Etudes sur les anticorps immobilisants du tréponème dans la syphilis ; leur présence dans le sérum et le L.C.R. des êtres humains ; leur absence dans les fausses réactions biologiques positives.
Am. J. Syph. 1950, 34, 101.

NELSON R.A.
Le test d'immobilisation des tréponèmes et le phénomène de l'adhérence disparition dans la syphilis.

Presse Méd. 1952, 60, n° 81, 1719-1721.

NEURATH H., VOLKIN E., ERICKSON J.O., CRAIG H.W., COOPER G.R., SHART D.G., TAYLOR A.R. et DEARD J.W.
Le diagnostic sérologique de la syphilis.
Science, 1945, 101, 68-69.

NEURATH W., WOLKIN E., CRAIG H.W. et ERICKSON J.O.
Réactions biologiques faussement positives dans les tests sérologiques pour la syphilis. Analyse pour une étude priliminaire, au moyen de la méthode d'inhibition par l'euglobiline en vue de la différenciation sérologique entre les vraies et les fausses réactions biologiques positives.
Am. J. Syph. 1947, 31, 436-456.

NEURATH H.
Evaluation préliminaire d'une étude en coopération sur "l'euglobulin-inhibition-test" pour différencier sérologiquement les vraies réactions positives des fausses réactions biologiques positives.
Récent Advances Study Ven. Dis. 1948, 79-85.

NICHOLAS L. and BEERMAN H.
Présent day sérodiagnosis of syphilis. A review of some of the recent litérature.
Amer. J. Med. Sci., 1965, 249, 466-483.

NICHOLAS L., COHEN H.B. and BEERMAN H.
Systematic lupus érythematosus with high titer biologic false positive sérologie tests for syphilis.
Acta Dermatovener, 1966, Sven Hellerström, 65 years, 114-117.

NICHOLAS L.
Sérodiagnosis of syphilis.
Arch. Dermatology 1967, 96, 3, 324-328.

NIEL G., FRIBOURG-BLANC A.
Technique actuelle de test d'immunofluorescence appliqué au diagnostic de la syphilis.
Ann. Inst. Pasteur 1962, 102, 602-628.

NIEL G. et FRIBOURG-BLANC A.
Immunofluorescence et sérologie de la syphilis.
Bull. de l'O.M.S. 1963, 29, 4, 429-442.

NIELSON H.A., IDSOE O.
Evaluation of the fluorescent tréponémal antibody test (F.T.A.).
Acta Pathol. Microbiol. Scandinavica 1963, 57, 331-347.

NOGUCHI
La luétine réaction de la syphilis.
Presse Médicale, 1913, 21, 757.

NOGUCHI.
Séro-diagnostic de la syphilis -
Edit. Philadelphie 3ème Edition 1912 -
Trad. Franç. par GIRAULD, Masson Edit. Paris 1914.

OLIVIER H.R.
Traité de Biologie appliquée.
Librairie Maloine Edit. 1963, 530-546.

OSLER A. et HILL B.
Kinetic studies of complément fixation.
J. Immunol. 1955, 75, 157.

PAGES F. et CAPDEVILLE J.
Rechute ou réinfection chez un syphilitique traité par la pénicilline à dose massive.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1950, n° 5, 576.

PAGES F., MANY P., TEILLARD J., LARRIBAUD J., MIGNE J.
Résultats de la méthode d'immunofluorescence et comparaison avec les autres moyens de diagnostic sérologique de la syphilis.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 601-603.

PAGES F., MANY P., TEILLARD J.
Remarques immunologiques à propos d'un cas de réinfection syphilitique.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 579-581.

PAGNES P.
F.T.A., T.P.I. e sierologia classica. Studio comparativo su 100 sieri.
Minerva Dermatologica 1962, 37, 12, 396-398.

PAGNES P.
Studio dell'attivita complementare nel F.T.A.
Minerva Dermatologica 1963, 38, 10, 337-338.

PANGBORN M.C.
Nouveau phospholipide actif sérologiquement, tiré du coeur de boeuf.
Pros. Soc. Exper. Biol. Méd. 1941, 48, 484-486.

PANGBORN M.C.
Isolement et purification d'un phospholipide actif sérologiquement, tiré du coeur de boeuf.
J. Biol. Chem. 1942, 143, 247-256.

PANGBORN M.C.
La composition de la cardiolipine.
J. Biol. Chem. 1947, 168, 351-361.

PANGBORN M.C.
Les problèmes que posent la préparation et l'emploi

des antigènes à base de cardiolipine.
Colloque international sur la syphilis.
Inst. Alfred Fournier Paris 27 sept.- 7 oct. 1950, 202-219.
Tancrede, Edit. Paris.

PATTON R.B. et GAURIE A.
An évaluation of the Reiter protein complément fixation test for syphilis.
American Journal of Clinical Pathology 1961, 36, 383.

PAUTRIZEL R., SZERSNOVICZ F., TOULZA M.
Sensibilité au phénomène de zone de la réagine syphilitique élaborée au cours de la syphilis ancienne.
Ann. Bio. Clin. 1961, n° 10, 12, 707-714.

PEARSON R.W., PORTNOY J., MAGNUSON H.J. et WHEELER P.H.
The combined use of treponemin shin testing and spécific sérological tests in the diagnosis of syphilis.
J. of Invest. Derm. 1958, 31, 1, 75-82.

PILLOT J.
Le diagnostic de la syphilis vénérienne.
Traité de Biologie Appliquée.
Librairie Maloine - Edit. 1963, 2, 530-546.

PILLOT J., DAGUET G.L.
Variations de la sensibilité et de la spécificité de la réaction d'immunofluorescence, appliquée au diagnostic de la syphilis, en fonction du conjugué et de l'antigène utilisés.
Bul. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 606-612.

PILLOT J.
Structure antigénique des tréponèmes. Cours d'immu-

nologie générale de l'Institut Pasteur.
4ème Edition, 1968, Fascicule 8, 163-183.

POGGI G.
Etude de la syphilis expérimentale. Recherches bactériologiques après pénicillothérapie tardive chez le lapin.
Thèse de Paris 1965.

PORGES et MEIER.
Rôle des lipoïdes dans la réaction de Wassermann.
Berl. Klin. Wschr. 1908, 731.

PORTNOY J. et Coll.
Rapid reagin test with unheated serum and new improved antigen suspension.
Public Health Reports 1961, 76, 10, 933-935.

PORTNOY J., BREWER J.H., HARRIS Ad;
Rapid plasma reagin card test for syphilis and other treponematoses.
Public Health Reports 1962, 77, 8, 645-651.

POSPISIL L. et ZAHEJSKY J.
Zprava o cinnosti Nelsonské laboratore.
Ceskoslovenska Dermatologie 1961, 36, 4, 233-236.

RANQUE J. et TRAMIER G.
Essai sur la valeur de l'I.D.R. aux tréponèmes formolés.
Ann. Derm. et Syph. 1959, 86, 1, 17-30.

RANQUE J. et TRAMIER G.
L'I.D.R. aux tréponèmes formolés.
Sud. Méd. Chir. 1959, 94, 8028.

RANQUE J., TRAMIER G., TEMINE P., LATOURELLE Ph.
Les réactivations sérologiques après injection intradermique de tréponèmes tués.

Marseille Médical 1964, n° 11, 825-836.

REBOUL E.

Intradermoréaction à la luétine dans 63 cas de syphilis sérologique.

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965. 72, 4 bis, 615-618.

REBOUL E.

Etude du taux des réagines et des immobilisines après intradermo-réaction tréponémique ou scarification au vaccin antivarioloque chez des syphilitiques anciens.

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 618-621.

REIN et BOSSAK.

Les Antigènes à la cardiolipine dans le sérodiagnostic de la syphilis. Un test de microfloculation sur lame.

AM. J. Syph. 1946, 30, 40-46.

REIN C.R.

Problèmes relatifs au séro-diagnostic de la syphilis.

Colloque international sur la syphilis. Instit. Alfred Fournier Paris 27 sept. - 7 oct. 1950, 177-181. Tancrede Edit. Paris.

RICCIARDI L. et AVELLINO M.

Test d'immuno-scomparsa del tréponéma pallido (TPDI) e test di Nelson-Mayer (TPI).

Dermatologia - Rassegna di Terapia delle Malattie Cutanee e Veneree, 1961, 12, 6, 350-355.

RICHARDSON (N.J.)

The treponema pallidum immobilization test and its application.

South African Médical Journal 1960, 34, 19, 373-375.

RIMBAUD P. et ROUX J.

Quelques recherches sur la persistance éventuelle de tréponèmes dans les ganglions inguinaux de syphilitiques traités.

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 1965, 72, 4 bis, 626-628.

ROLLIER M.R.

Essai d'interprétation des fausses séro-réactions dans la lèpre. Réunion de Lyon 1957.

in Bull. Soc. Fr. Derm. 1957, n° 4, 441.

RONCHESE.

La réaction de Bordet-Wassermann.

Masson Edt. Paris 1919.

ROSENBERG A.A. HARRIS A. et HARDING V.L.

Réaction de microfloculation dans le liquide rachidien au moyen de l'antigène cardiolipine-lecithine.

J. Ven. Dis. Inform. 1948, 29, 359-361.

ROULIN G.

Réactions du sang sec.

Ann. Biol. Clin. 1948, 6, n° 3-4, 154 et 1950, n° 3, 302.

ROULIN G.

Nouvelle technique de fixation du complément.

Ann. Biol. Clin. 1952, 10, 317.

ROULIN G.

Nouvelle technique de fixation de complément.

Ann. Derm. Syph. 1954, 81, n° 2, 160-165.

ROUQUES L.

La sérologie de la syphilis.

La Presse Médicale 1966, 74, n° 24, 1263-1264.

ROUQUES L.

La sérologie de la syphilis.
La Presse Médicale 1966, 74, n° 25, 1318-1319.

RUBINSTEIN et DELMAS.

La réaction de Jacobsthal.
Paris Med. Janvier 1925.

RUBEINSTEIN.

Traité Pratique de Sérologie et de Séro-diagnostic.
Maloine, Edit. Paris, 2è Edit. 1932.

RUMEAU-SENIE H.

Les Repositivations du test de Nelson chez les malades traités en phase de syphilis récente.
Thèse de Toulouse 1966.

SACHS.

Les problèmes de physiologie pathologique et les conceptions nouvelles de l'immunité.
Wien. Klin. Wschr. 1928, n° 13 et 14.

SCALTRITTI.

Sur une technique de la réaction de fixation de complément dans la syphilis.
Rev. Argent. Derm. 1937, 4, 3è Part. , 573.

SIMPSON W.G., HARRIS A., GARSON W. et BUNCH W.L.

The Reiter protein complement fixation test as a diagnostic aid in syphilis.
Archives of Dermatology 1960, 81, 6, 904-907.

SMITH J.L. et coll.

Séronégative ocular and neurosyphilis.
Amer. J. Ophthal 1965, 59, 753-762.

SMITH J.L.

Neuro-Ophtalmology. A symposium, St Louis.
The C.V. Mosby Compagny, Medical Publisher, 1965.

SOHIER R., BENAZET F., BROTTES H. et THIVOLET J.
Les réactions effectuées avec l'antigène tréponémique.
Rev. Lyon. Med. 1954, 3, 749.

SOLENTE G.
Le Pian sérologique à Paris.
Presse Médicale 1966, 74, n° 32, 1681-1682.

SPANGLER A.S. et coll.
Syphilis with a négative blood test réaction.
J.A.M.A., 1964, 189, 87-90.

STOYANOV St. et NASUMOVA D.
Les résultats du test d'immobilisation des tréponèmes et d'autres réactions. Bull. de l'Académie des Sciences. Section Médecine (Sofia) 1959, 3, 85-94.

SUCHET A.
Une réaction de microsérodépistage avec l'antigène présomtif de Kahn et lecture à l'oeil nu.
Propyl. Antiven. 1946, n° 5, 347.

TAYEAU F. et MARQUEVIELLE J.
Généralités sur les antigènes et les anticorps.
Exposés Annuels de Biochimie Médicale 1960, 22è Série, 139.

TEMINE P., TRAMIER G., PRIVAT Y.
Les intradermo-réactions aux suspensions de tréponèmes tués.
Marseille Médecal 1964, n° 11, 809-824.

Le TEST DE NELSON.
Résultats obtenus : séance spéciale de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie du 14 février 1952, avec les communications de BOLGERT et de G.

LEVY, de BOUDIN et BLANCHER, de GATE, SOHIER et THIVOLET, de GERNEZ, HURIEZ et BAELDEN, de MERKLEN et BERTHAUX, de MOLINE, de RABUT, de SAUSSE, BOREL, LOUIS et Mlle PIERRE.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1952, n° 1, 49-71.

Test de NELSON-MAYER et les nouveaux aspects immunologiques de la syphilis. - 3ème Colloque de la Filiale marseillaise de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie.
Marseille 17-19 oct. 1952 Publié sous la direction de J. Charpy, Masson, Edit. 1953.

THIERS H., COULOMB D., MOULIN G. et FAYOLLE J.
Repositivation passagère à l'occasion d'un zona d'un test de Nelson chez un ancien syphilitique à sérologie devenue négative.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1958, 65, n° 2, 184-185.

THIERY.
A propos des réactions au sang desséché.
Ann. Biol. Clin. 1950, 8, n° 3, 284 ; et 1951, 9, n° 3-4, 221.

THIVOLET J., SIMERAY A., ROLLAND M. et CHALLUT F.
Etude de l'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes formolés (souche Nichols pathogène) chez les syphilitiques et les sujets normaux.
Ann. Inst. Pasteur 1953, 85, 23.

THIVOLET J. et ROLLAND M.
Utilisation du test d'immobilisation des tréponèmes de NELSON-MAYER dans le domaine de la syphilis sérologique latente.
Presse Médicale 1956, 64, n° 22, 497-498.

THIVOLET J., GROSPIRON D., MURAT M.
Mise en évidence par la technique d'immunofluorescence d'anticorps au cours de l'infection syphilitique.
Ann. Inst. Pasteur 1960, 99, 920-924.

THIVOLET J., CHERBY-GROSPIRON D.,
Etude des facteurs de non spécificité dans les réactions d'immunofluorescence.
Ann. Inst. Pasteur 1961, 101, n° 6, 869-874.

THIVOLET J., SEPETDJIAN M. et KRATCHKO A.
Intérêt du test d'immunofluorescence (F.T.A.) au cours du traitement de la syphilis.
Minerva Dermatologica 1963, 38, 4, 120-123.

THOMPSON F.A. et MAGNUSON H.J.
Etudes sur l'accroissement de sensibilité du test d'immobilisation des tréponèmes pour la syphilis.
Am. J. Syph. 1951, 35, n° 1, 21-34.

TOURAINE A.
Les anticorps syphilitiques.
Essai de séro-agglutination dans la syphilis.
Thèse Paris 1912, Stenheil, édit.

TOURAINE A.
Etude critique de la réaction d'immobilisation des tréponèmes dite "Test de NELSON".
Presse Méd. 1953, 61, n° 5, 77-80.

TOURAINE R.
Syphilis congénitale.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1965, 72, 4 bis, 489-501.

TRAMIER G., TEMINE P., BARLA A.
Aspects cliniques des réinfections tréponémiques.

Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1961, 68, 99-102.

TRAMIER G., RANQUE J. et TEMINE P.
Etude des réactivations sérologiques obtenues par des injections de matériel tréponémique chez les anciens syphilitiques.
La Presse Médicale 1963, 71, n° 28, 1413-1416.

TRAMIER G., LATOURELLE Ph., RANQUE J., TEMINE P.
Réactivations de l'immunofluorescence dans certains cas de syphilis anciennes.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1966, 73, n° 5, 522-523.

TRAMIER G.
Exploration de quelques cas de vieilles syphilis par la recherche des tréponèmes dans le L.C.R., la réponse du luotest et la réaction sérologique anamnestique.
Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph. 1966, 73, 392-394.

TRAMIER G., LATOURELLE Ph., RANQUE J.
A propos de réactivations sérologiques provoquées par l'injection de luétine.
Bull. Soc Fr. Derm. et Syph. 1967, 74, 5, 596-598.

TRIBONDEAU.
Sur la préparation des extraits lipoïdes épurés selon NOGUCHI.
C.R Soc Biol. 1917, 80, 579.

TRIBONDEAU.
Une variation du procédé de HECHT.
C.R. Soc. Biol 1917, 80, 681.

TUFFANELLI D.L.
Ageing and false positive réaction for syphilis.
Brit. J. Vener. Dis. 1966, 42, 40-41.

TULASNE R.

Séro-diagnostic de la syphilis.
Traité de Médecine. Masson, Edition 1951, 3, 556-586.

ULLMO A.

Récidive de syphilides secondaires après traitement par la pénicilline - retard chez un ménage.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1957, n° 1, 78-79.

VACCARI R.

La réaction de déviation du complément avec "Tréponema pallidum" NICHOLS.
Minerva Derm. 1957, 32, n° 8, 303-305.

VACCARI R., PINCELLI G., LANCELOTTI M.

Prime esperienze sul F.T.A. test.
Dermatologica - Rassegua di Terapia delle Malattie Cutanee e Veneree. 1961, 12, 3, 178-187.

VAISMAN A. et HAMELIN A.

Le test d'immobilisation du "Tréponema pallidum". Réaction de NELSON.
Prophyl. Antiven. 1951, n° 10, 476-484.

VAISMAN A. et HAMELIN A.

Le test de Nelson.
Bilan des résultats obtenus pendant l'année 1951 à l'Institut Alfred Fournier.
Prophyl. Antiven. 1952, 24, n° 3, 68-72.

VAISMAN A., PRUDHOM R. et HAMELIN A.

Valeur antigénique de "Tréponema pallidum" soumis aux ultrasons dans le séro-diagnostic de la syphilis.
Prophilax. Sanit. Mor. 1957, 29, n° 7, 158-160.

VAISMAN A., HAMELIN A.

Nouvelles techniques de diagnostic sérologique de

la syphilis in vivo ou phénomène de Pfeiffer appliqué à Treponema pallidum.
Ann. Inst. Pasteur 1959, 97, 420-423.

VAISMAN A., HAMELIN A.
Nouveau diagnostic sérologique de la syphilis par un test in vivo. Immuno-disparition des tréponèmes dans le péritoine de cobaye.
La Prophylaxie Sanitaire et Morale 1960, 32, 231-240

VAISMAN A. et HAMELIN A.
Nouvelles techniques de séro-diagnostic de la syphilis. Réaction rapide de floculation des réagines sur le plasma.
La Prophylaxie Sanitaire et Morale. 1960, 32, n° 5, 141-143.

VAISMAN A., HAMELIN A.
Valeur de la réaction de fixation du complément avec l'antigène Treponema pallidum ultrassonné pour le séro-diagnostic de la syphilis.
Bull. de l'O.M.S. 1961, 24, 2, 239-247.

VAISMAN A., HAMELIN A.
Application au diagnostic sérologique de la syphilis de la méthode d'immunofluorescence.
Presse Médicale 1961, 69, 1157.

VAISMAN A., HAMELIN A. et GUTHE T.
La technique des anticorps fluorescents pratiquée sur sang desséché. Comparaison avec le F.T.A. et le T.P.I. et les épreuves à l'antigène lipoïdique pratiqué sur le sérum
Bull. O.M.S. 1963, 29, 1, 1-5

VAISMAN A., PARIS-HAMELIN A., FUSTEC-IBARBOURE S.
Intérêt de la technique d'immunofluorescence anti-

complément dans les séro-diagnostics des tréponématoses expérimentales chez diverses espèces animales.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1967, 74, 6, 803-806.

VARGUES R., STUDIEVIC C. et RIPAULT C.
L'automatisation de la réaction de Bordet Wassermann.
Ann. Biol. Clin. 1965, 25, 623.

VARGUES R.
Recherches sur la cinétique des réactions de fixation du complément.
Ann. Inst. Past. 1965, 108, 196.

VARGUES R., GONTHIER F., STUDIEVIC C.
Effet de la température sur la vitesse de la fixation du complément.
Ann. Inst. Pasteur 1965, 109, supp. n° 5, 59.

VARGUES R. et AUDRAN.
Calcul du coëfficient de vitesse (k) de l'inactivation du complément par les substances anticomplémentaires.
Ann. Inst. Pasteur 1966 - 111, 36.

VARGUES R.
Eléments de cinétiques immunologiques.
Biologie Médicale 1966, 55, 529.

VARGUES R., GONTHIER F., MORAUD B.
Application de la technique cinétique automatique de fixation de complément aux problèmes de sérologie syphilitique.
Ann. de Derm. et Syph. 1967, 94, 3, 265-272.

VERNES A.
La pallidine. Sa mesure par pesée, son microdosage photométrique.
Ann. Derm. Syph. 1937, 8, n° 4, 282-287.

VERNES A.
Aide mémoire pour la sérologie de la syphilis.
La Clinique 1960, n° 549.

VIGNALI C.
Estudio comparativo fra test di immobilizzazione (TPI) e test di fluorescenza (F.T.A.) nel siero di luetici in varie coudizioni éliniche.
Giornale Italiano di Dermatologia 1962, 1, 35-46.

VOGELSANG Th. L., PILLOT J. et FAURE M.
Sérodiagnostic de la syphilis. Etude comparative des réactions "classiques" et de la fixation du complément avec l'antigène protéique du tréponème Reiter.
Ann. Inst. Pasteur 1961, 100, 190-199.

VOLKIN E.
Isolement d'un lipide sérique qui inhibe les réactions sérologiques.
J. Immunol. 1949, 61, 143-151.

WASSERMANN.
Sur le séro-diagnostic de la syphilis.
Wien. Klin. Wschr. 1906, n° 12, 388.

WASSERMANN et PLAUT.
Une réaction sérologique dans le L.C.R. des paralytiques généraux.
Deutsche Med. Wschr. 1907, 33, 1287.

WEIL et BRAUN.
Sur le rôle des lipoïdes dans la réaction de Wassermann.
Wien. Klin. Wschr. 1908, n° 5, 151.

WEINBERG.
Titrage de 1'index hémolytique.
Ann. Inst. Pasteur 1912, 424.

WICKERSHEIMER E.
Les débuts à Strasbourg de 1'hospitalisation des syphilitiques.
Le Scalpel 1960, 113, n° 10, 185-196.

WILKINSON A.E.
Fluorescent tréponémal antibody test.
Britisch Journal of Venereal diseases 1961, 37, 1, 59-63.

WILKINSON A.E. and RAYNER C.F.A.
Studies on the fluorescent tréponémal antibody (F.T.A.) test.
Brit. J. Vener Dis. 1966, 42, 8-15.

WUEPPER K.D. and TUFFANELLI D.L.
False positive réaction to VDRL test with prozone phenoméra ; associaiton with lymphosarcoma.
J.A.M.A. 1966, 195, 868-869.

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION
- RAPPEL HISTORIQUE ET ANECDOTIQUE DE LA SYPHILIS.
- Chapitre 1 :

LES REACTIONS SEROLOGIQUES DE LA SYPHILIS DEPUIS WASSERMANN.

I/ LES_REACTIONS_A_ANTIGENES_NON_TREPONEMIQUES.

1°) Les_premiers_pas_de_la_sérologie_syphilitique.

2°) Les_réactions_d'hémolyse.

A) Les réactions d'hémolyse au sérum chauffé.
B) Les réactions d'hémolyse au sérum frais.

3°) Les_réactions_de_floculation.

A) Réactions de floculation lentes
B) Réactions de floculation rapides.

4°) Microméthodes

5°) Expression_des_résultats_d'hémolyse_et_de_floculation

A) Réactions qualitatives.
B) Réactions quantitatives.

6°) Spécificité_des_réactions_de_réagine._Réactions biologiques_faussement_positives._Test_de_NEURATH.

7°) Bases_immunologiques_des_réactions_de_réagines.

II/ LES_REACTIONS_A_ANTIGENES_TREPONEMIQUES

1°) Réactions_utilisant_le_tréponème_non_pathogène_de REITER.

2°) Réactions_utilisant_le_tréponème_pathogène_vivant

A) T.I.T.

a) résumé de la technique

b) expression des résultats

T.I.T. qualitatif

T.I.T. quantitatif

c) T.I.T. sensibilisé par le lysozyme

B) Recherche d'autres techniques plus simples.

3°) Réactions utilisant le tréponème pathogène inactivé.

A) Phénomène d'immuno-adhérence

B) Les techniques d'agglutination.

C) Réaction de fixation du complément utilisant le tréponème pâle.

D) Le test d'immunofluorescence

. expression des résultats de l'I.F.

. valeur de cette méthode

. immunofluorescence sur sang desséché.

- Chapitre II

REACTIONS SEROLOGIQUES UTILISEES ET INTERPRETATION DE LEURS RESULTATS.

I/ REACTIONS ACTUELLEMENT UTILISEES.

II/ LA SEROLOGIE DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN.

III/ INTERPRETATION DES RESULTATS DE LA SEROLOGIE.

1°) Evolution sérologique de la syphilis non traitée.

2°) Evolution sérologique de la syphilis traitée.

3°) Valeur diagnostique de la sérologie.

A) Valeur diagnostique d'une sérologie positive

a) Problème des réactions faussement positives.

b) autres tréponématoses.

c) problème de la sérologie positive du nouveau-né.

B) Interprétation d'une sérologie négative pour l'établissement d'un diagnostic.

a) à la phase initiale de la syphilis

b) à la phase secondaire de la syphilis

c) à la phase tertiaire de la syphilis

4°) Valeur pronostique de la sérologie

A) Valeur des courbes sérologiques quantitatives.

B) Rechutes

C) Réinfections

D) Négativation sérologique

E) Persistance d'une séropositivité.

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN